



ივანე ჯავახიშვილის სახელობის
თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის
ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი

ჩოხელი ანა

ნაპროქსენისა და ფენოპროფენის ენანტიომერების
დაყოფის შესწავლა სილიკაგეზე ამილოზა ტრის(3-ქლორ-5-
მეთილფენილკარბამატის) დაფენით და კოვალენტური
იმობილიზაციით მომზადებულ ქირალურ სვეტებზე

სამაგისტრო პროგრამა - ქიმიური ექსპერტიზა

ნაშრომი შესრულებულია ქიმიური ექსპერტიზის მაგისტრის
აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად

ხელმძღვანელი: ქიმიის მეცნიერებათა დოქტორი,
საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის აკადემიკოსი,
ფიზიკური და ანალიზური ქიმიის კათედრის გამგე,
პროფესორი ბეჟან ჭანკვეტაძე

თბილისი

2020

სარჩევი

ანოტაცია.....	3
Summary	4
შესავალი.....	5
1. ლიტერატურული მიმოხილვა	8
1.1 ქირალური ნივთიერებების ენანტიომერების დაყოფის მნიშვნელობა.....	8
1.2 სტერეოიზომერები და სტერეოიზომერიის ისტორია.....	9
1.3 ქრომატოგრაფია	11
1.3.1 ქრომატოგრაფიის ზოგადი მიმოხილვა	11
1.3.2 ენანტიომერების დაყოფის მეთოდები	13
1.3.3 მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია.....	16
1.3.4 ძირითადი ქრომატოგრაფიული მახასიათებლები და მათი განსაზღვრა	18
2. თერმოდინამიკა	23
2.1 ზოგადი განხილვა [6, 7, 9, 10, 11, 12, 13]	23
2.2 ენანტიომერული ნარევების დაყოფის თერმოდინამიკური პარამეტრები [6]	25
3. ექსპერიმენტული ნაწილი.....	27
3.1 ექსპერიმენტში გამოყენებული აპარატურა.....	27
3.2 სტაციონალური ფაზა	28
3.3 მოძრავი ფაზა	30
3.4 გაანალიზებული ნივთიერებები	30
4. კვლევის შედეგები და მათი განსჯა.....	34
4.1 ანალიზის პირობები	34
4.2 სკრინინგი	35
4.3 ტემპერატურული ანალიზი	36
4.3.1 ფენოპროფენი.....	37
4.3.2 ნაპროქსენი	56
დასკვნები	65
გამოყენებული ლიტერატურა.....	67

ანოტაცია

ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა არილპროპიონის მჟავას ზოგიერთი ნაწარმის ენანტიომერების დაყოფის თავისებურებების შედარება იმობილიზებული და დაფენილი სვეტებისათვის. ასევე ენანტიომერების დაყოფის თერმოდინამიკური პარამეტრების შესწავლა მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში, რაც საშუალებას იძლევა მოცემული ნივთიერებისთვის, მოცემულ სვეტზე წინასწარ განისაზღვროს ანალიზისთვის საჭირო პირობები და მიღწეულ იქნას ენანტიომერების ელუირების სასურველი რიგი და სელექტიურობა.

არილპროპიონის მჟავას ნაწარმები ქირალურ სამკურნალწამლო საშუალებათა რიცხვს მიეკუთვნება, ისინი არასტეროიდული, ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატებია. ამ ჯგუფის წამლები გამოიყენება, როგორც ტკივილგამაყუჩებელი და სიცხის დამწვევი პრეპარატები. ქირალური სამკურნალწამლო საშუალებების ენანტიომერების ანალიზური და პრეპარატული დაყოფა კი ძალიან მნიშვნელოვანია, რადგანაც ამ ენანტიომერებს, როგორც წესი, განსხვავებული ფარმაკოლოგიური და ტოქსიკური თვისებები გააჩნია.

თერმოდინამიკური პარამეტრების შედარება მოვახდინეთ ერთნაირი ქირალური სელექტორზე დაფენილ და იმობილიზებულ სვეტს შორის. ანალიზები ჩატარდა სხვადასხვა ტემპერატურაზე და სხვადასხვა მოძრავი ფაზის გამოყენებით. გაანალიზებული ნივთიერებების დაყოფის ფაქტორის ნატურალური ლოგარიტმის აბსოლუტური ტემპერატურის შებრუნებულ სიდიდეზე დამოკიდებულების გრაფიკის მიხედვით, გამოვთვალეთ ადსორბციის ენთალპიისა და ენტროპიის სხვაობათა მნიშვნელობები ენანტიომერებისთვის. შევისწავლეთ ენტოპიულ თუ ენთალპიურ ხასიათს ატარებს მოცემულ სვეტზე ენანტიომერების დაყოფა და როგორია ტემპერატურის გავლენა შეკავებისა და დაყოფის პროცესებზე.

Summary

The goal of our research was the comparison of the separation of arylpropionic acid derivatives on the immobilized and coated columns, as well as calculation of thermodynamic parameters of enantioseparation in high-performance liquid chromatography. This can help to predict the right conditions of the analysis for the given compound and given column and to achieve the desired selectivity and enantiomer elution order.

Arylpropionic acid derivatives belong to the group of widely used chiral drugs. They are non-steroidal anti-inflammatory drugs. They are used as painkillers and antipyretics. Separation of enantiomers of chiral drugs is important because the enantiomers commonly exhibit different pharmacological and toxic properties.

We compared thermodynamic parameters of conventionally coated and immobilized columns, which had similar chiral selector. Analysis were performed at different temperatures and in different mobile phases. For analyzed compounds the difference in adsorption enthalpy and adsorption entropy were calculated for enantiomers using the plot of natural logarithm of the separation factor versus the reciprocal of the absolute temperature. We studied if the enantioseparation mechanism was controlled by enthalpic or entropic term and what was the influence of temperature on retention and separation.

შესავალი

თანამედროვე ქიმიაში ქირალური ნივთიერებების ენანტიომერების დაყოფა აქტუალურ საკითხს წარმოადგენს. ამას განაპირობებს ის ფაქტი რომ ხშირ შემთხვევაში ქირალური ნივთიერებების ენანტიომერებს მკვეთრად განსხვავებული ფიზიოლოგიური მოქმედება ახასიათებს, შესაბამისად საჭიროა ასეთი ნივთიერებების ენანტიომერული სისუფთავის შემოწმება ან მათი დაყოფა. ქირალური ბუნების ნივთიერებები გვხვდება ყოველდღიურ ცხოვრებაში სამკურნალწამლო საშუალებების, საკვების დანამატების, სასოფლო სამეურნეო მხამქიმიკატების და ა.შ სხვა გამოყენებადი პროდუქტების სახით, სწორედ ამიტომ მათ ასეთი დიდი ყურადღება ეთმობა. ნიმუშის ასაკის შესახებ მნიშვნელოვანი დასკვნები შეიძლება გაკეთდეს ენდოგენური ქირალური ნივთიერების ენანტიომერული შემადგენლობის ანალიზით, რაც მნიშვნელოვანია როგორც კრიმინალისტიკაში, ასევე არქეოლოგიაში.

აღსანიშნავია რომ ერთი ქირალური ცენტრის შემცველი ქირალური ნივთიერება არსებობს ორი ენანტიომერის ნარევის სახით. ენანტიომერები წარმოადგენს სივრცული იზომერებს, მათ აქვთ ერთნაირი ქიმიური შედგენილობა, იდენტური ქიმიური და ფიზიკური თვისებები, და განსხვავდებიან მხოლოდ ქირალური ცენტრის კონფიგურაციით, ანუ მის გარშემო ჩამნაცვლებლების განსხვავებული მდებარეობით სივრცეში, რაც გამოიხატება იმაში, რომ ისინი პოლარიზებული სინათლის სხივის სიბრტყეს აბრუნებენ სხვადასხვა მხარეს. (მარჯვენა ან მარცხენა მხარეს გარკვეული კუთხით). ამდენად აქირალურ გარემოში მათი ფიზიკური და ქიმიური თვისებები იდენტურია, ბრტყლად პოლარიზებული სინათლის ბრუნვის კუთხის ნიშნის გარდა. ამ იდენტურობის გამო, ენანტიომერული ნივთიერებები საუკეთესო ნაერთებს წარმოადგენენ არაკოვალენტური მოლეკულათაშორისი ურთიერთქმედების მექანიზმების კვლევების თვალსაზრისით.

ხშირ შემთხვევაში ქირალური ნივთიერების ერთ ენანტიომერს აქვს დადებითი, ხოლო მეორეს უარყოფითი ბიოლოგიური მოქმედება ცოცხალ ორგანიზმზე. შესაბამისად, მათი დაყოფა ერთგვარი აუცილებლობაა. ფიზიკური

და ქიმიური თვისებების იდენტურობის გამო ენანტიომერული ნივთიერებების დაყოფა აქირალურ გარემოში პრინციპულად შეუძლებელია. სწორედ ამიტომ მათი დაყოფა თანამედროვე ქიმიის ერთ-ერთი აქტუალური პრობლემას წარმოადგენს.

მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია ენანტიომერული ნარევების დაყოფის ყველაზე ფართოდ გამოყენებულ და აღიარებულ მეთოდს წარმოადგენს, როგორც ძირითადი ფარმაცოპეული მეთოდი ქირალური სამკურნალო საშუალებების ანალიზისთვის. ამას განაპირობებს მეთოდის უნივერსალურობა, სიმარტივე, ქირალური სტაციონალური ფაზების ფართო არჩევანი და მათი ხელმისაწვდომობა. ამასთანავე შესაძლებელია ანალიზის ჩატარება ოთახის ტემპერატურაზე, ჰაერთან კონტაქტის გარეშე, რაც ძალზე მნიშვნელოვანია ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების კვლევისას.

მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში ქირალურ გარემოს პოლისაქარიდების საფუძველზე მომზადებული ქირალური სორბენტები წარმოადგენს. მათი საშუალებით მუშაობა შეიძლება როგორც პირდაპირ ისე შებრუნებულფაზიან რეჟიმებში. მოძრავ ფაზას წარმოადგენს სხვადასხვა გამხსნელები და მათი ნარევები.

მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში ზოგ შემთხვევაში ცნობილია, რომ მოძრავი ფაზა, რომელიც კარგ შედეგებს იძლევა ქრომატოგრაფიული დაყოფის თვალსაზრისით, შეუთავსებელია ზოგიერთ ქირალურ სელექტორთან, ამ სელექტორის უმდგრადობის გამო მოცემული გამხსნელის მიმართ. ეს გარკვეულ პრობლემას წარმოქმნის მოცემულ სელექტორზე ენანტიომერების დაყოფის ოპტიმიზაციის პროცესში. სწორედ ამიტომ შეიქმნა იმობილიზებული სვეტები, სადაც ქირალური სელექტორი კოვალენტურად არიან ბმული სილიკაგელის ზედაპირზე. ასეთი ტიპის სვეტები მდგრადია აგრესიული გამხსნელების მიმართ, რაც ზრდის ქრომატოგრაფიული ანალიზისთვის გამოსადეგ გამხსნელთა რაოდენობას. აღსანიშნავია, რომ მიუხედავად ქირალური სელექტორის იდენტურობისა იმობილიზებული და მათი ანალოგი დაფენილი სვეტები ხშირ შემთხვევაში ექსპერიმენტებში განსხვავებულ შედეგებს აჩვენებს.

მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში ენანტიომერული ნარევების დაყოფის დასახასიათებლად მნიშვნელოვან ინფორმაციას იძლევა თერმოდინამიკური პარამეტრების დათვლა. თერმოდინამიკური პარამეტრების დათვლა საშუალებას იძლევა კონკრეტული ნივთიერებისთვის მოცემულ სვეტზე წინასწარ განისაზღვროს ანალიზის ისეთი პირობები, როგორიცაა ტემპერატურა, ნაკადის ოპტიმალური სიჩქარე, მოძრავ ფაზაში კომპონენტების თანაფარდობა და სხვა. ასევე შესაძლებელია სასურველი ელუირების რიგის მიღება, თუკი მოვახდენთ პირობების ვარირებას ექსპერიმენტში. დაყოფის ენთალპიისა და ენტროპიის სხვაობის ცოდნის შემთხვევაში წინასწარ შეიძლება განისაზღვროს თუ რომელ ტემპერატურაზე მიაღწევს დაყოფის ფაქტორი საჭირო მნიშვნელობას და ამგვარად სტაციონარული და მოძრავი ფაზის შეცვლის გარეშე მხოლოდ ტემპერატურის ვარირებით შესაძლებელია სასურველი შედეგის მიღება.

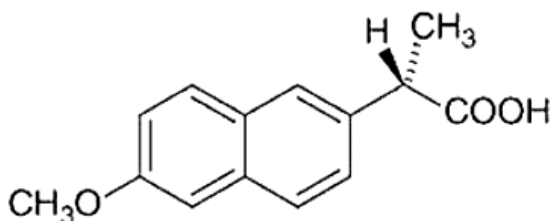
თერმოდინამიკური პარამეტრების დათვლა სასურველია იმ თვალსაზრისითაც რომ გარკვეული წარმოდგენა გვექმნება შეკავებისა და დაყოფის მექანიზმების შესახებ, რაც მნიშვნელოვანი ინფორმაციაა სელექტორისა და სელექტანდის ურთიერთქმედების შესწავლისას. მიუხედავად იმისა, რომ იმობილიზებული და მისი ანალოგი დაფენილი სვეტისათვის ქირალური სელექტორი ერთნაირია, თუკი ანალიზის შედეგები განსხვავებულია, ასევე განსხვავებული იქნება სვეტში მიმდინარე პროცესები. ამას ადასტურებს თერმოდინამიკური პარამეტრების მნიშვნელობებიც.

1. ლიტერატურული მიმოხილვა

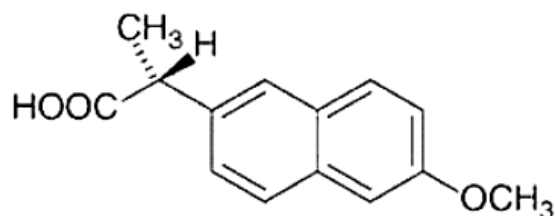
1.1 ქირალური ნივთიერებების ენანტიომერების დაყოფის

მნიშვნელობა

სამკურნალწამლო საშუალებების ნახევარზე მეტი შეიცავს ერთ ქირალურ ცენტრს მაინც. მიუხედავად ენანტიომერების ქიმიური და ფიზიკური თვისებების იდენტურობისა, ისინი ავლენენ მკვეთრად განსხვავებული ბიოაქტივობებს, როგორიცაა: ფარმაკოლოგიური, ტოქსიკოლოგიური, ფარმაკოკინეტიკური და მეტაბოლიტური აქტივობები. ქირალური ნივთიერებების ენანტიომერები აქირალურ გარემოში იდენტური თვისებების მატარებელია, მაგრამ სიტუაცია იცვლება მის ქირალურ გარემოში მოხვედრისას, მაგალითად, როგორც ადამიანის ორგანიზმში. ენანტიომერები ამჟღავნებს განსხვავებულ სუნს, გემოს, მაგალითად, S-ლიმონენის ლიმონის და R-ლიმონენის ფორთოხლის გემო. რაც ყველაზე მნიშვნელოვანია ენანტიომერებს განსხვავებული ფარმაკოლოგიური მოქმედება ახასიათებთ. ხშირად მხოლოდ ერთ ენანტიომერს აქვს სამკურნალო თვისებები, ხოლო მეორე ენანტიომერი შეიძლება არააქტიური ან ტოქსიკურიც კი იყოს. მაგალითად, S-ნაპროქსენი ანთების საწინააღმდეგო წამალია, მაშინ როდესაც R-ნაპროქსენი ღვიძლის ტოქსინია.



ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატი

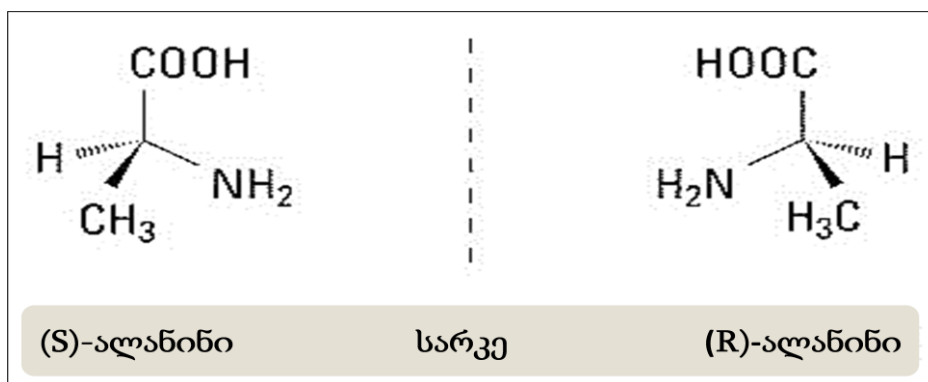


ღვიძლის ტოქსინი

გარდა სამკურნალწამლო პრეპარატებისა ქირალური ნივთიერებები გვხვდება საკვების დანამატების, სასოფლო სამეურნეო შხამ-ქიმიკატების და სხვათა სახით. შესაბამისად მათი ენანტიომერებად დაყოფა აუცილებელია, თუმცა აქირალურ გარემოში მათი იდენტური თვისებების გამო, ეს შეუძლებელია.

1.2 სტერეოიზომერები და სტერეოიზომერიის ისტორია

სტერეოიზომერები წარმოადგენს ნაერთებს, რომლებსაც აქვთ ერთნაირი ქიმიური ფორმულა, შემადგენლობა და ქიმიური ბმები მოლეკულაში, მაგრამ განსხვავდებიან ჩამნაცვლებლების სივრცული ორიენტაციით. ნაერთებს რომელთაც აქვთ უნარი შემოაბრუნონ პოლარიზებული სინათლის სხივი არიან ოპტიკურად აქტიურნი. ოპტიკური იზომერები ერთნაირი კუთხით, მაგრამ განსხვავებული მიმართულებით აბრუნებს სინათლის პოლარიზაციის სიბრტყეს. ასეთი სახის იზომერია ჩნდება მაშინ, როდესაც მოლეკულას შეუძლია სივრცეში მიიღოს ორი ისეთი განლაგება რომ ერთი წარმოადგენდეს მეორის სარკისებურ გამოსახულებას. ეს ნივთიერებები ერთმანეთის ანტიპოდები არიან და მათ ენანტიომერები ეწოდებათ. ოპტიკური აქტიურობა ანუ ქირალობა (ბერძნ. ხელი) თავს იჩენს მოლეკულაში ქირალობის ცენტრის ან ქირალობის ელემენტის არსებობისას, ხშირად ეს არის ნახშირბადის ატომი ოთხი სხვადასხვა ჩამნაცვლებელი ჯგუფით, თუმცა ასევე არსებობს ასიმეტრიულად ჩანაცვლებული აზოტი, გოგირდი, სილიციუმი, ფოსფორი. როდესაც მოლეკულაში ერთი ქირალური ცენტრია, ასეთი ნივთიერება ორი ენანტიომერის სახით არსებობს, ქირალური ცენტრების გაზრდასთან ერთად სტერეოიზომერების რიცხვი იზრდება 2^n -ის მიხედვით, სადაც n ქირალური ცენტრების რაოდენობაა [1].



ოპტიკურად აქტიური შეიძლება იყოს ნივთიერება, რომლის მოლეკულაც არ შეიცავს ასიმეტრიული ელემენტის ატომს, მაგრამ მასში სხვა ტიპის დისიმეტრიაა [1] (მაგ. აქსიალური დისიმეტრია ალენებში), რის გამოც ნივთიერება იარსებებს ენანტიომერების სახით.

ოპტიკური აქტიურობის მოვლენა 1808 წელს აღმოაჩინა ფრანგმა მეცნიერმა მალუსმა ისლანდიური შპატის კრისტალში ჩვეულებრივი სინათლის სხივის გასვლისას, როდესაც სხივის ორმაგ გარდატეხას ჰქონდა ადგილი, წარმოიქმნება ორი ბრტყლად

პოლარიზებული სხივი, ურთიერთმართობულ სიბრტყეში. ეს კრისტალი გამოიყენება სინათლის პოლარიზაციისათვის, მას ნიკოლის პრიზმას უწოდებენ. ის ისლანდიური შპატის ორი ურთიერთ შეწყობილი ნაწილისგან შედგება. პოლარიმეტრი ნიკოლის ორ პრიზმას შეიცავს [2]. პირველ პრიზმაში გავლისას სინათლის სხივი პოლარიზდება და ორი პოლარიზებული სხივიდან ერთი გავა პრიზმაში, მეორე კი აირეკლება. ამ ნაწილს პოლარიზატორი ეწოდება. თუ მას მეორე პოლარიზაციულ ფილტრს, ანალიზატორს, დავუხვედრებთ, მაშინ სხივის ინტენსივობა დამოკიდებული იქნება ანალიზატორის მდებარეობაზე პოლარიზატორის მიმართ. თუ პრიზმები ერთმანეთის პარალელურია, სხივი უპრობლემოდ გაივლის ორივე პრიზმას სრული ინტენსივობით, ხოლო თუ მათ შემოვარუნებთ ერთმანეთის მიმართ 90° -იანი კუთხით, მაშინ სხივი ვერ გაივლის და მოხდება სრული ჩაქრობა. ამ ორ შემთხვევას შორის შუალედურ მდგომარეობაში სინათლე ანალიზატორიდან გავა მეტ-ნაკლები ინტენსივობით [1].

1813 წელს ფრანგმა ფიზიკოსმა ბიომ აღმოაჩინა, რომ ნივთიერებათა მთელი რიგი ნიკოლის ორ პრიზმას შორის მოთავსების შემთხვევაში სინათლის გავრცელების კუთხეს ცვლის. კუთხის ცვლილება ხდებოდა როგორც კრისტალურ, ასევე თხევად და გახსნილ მდგომარეობაში, ამიტომ ოპტიკური აქტიურობა ვერ იქნებოდა მხოლოდ კრისტალის ასიმეტრიის შედეგი და ის მოლეკულის თვისება უნდა ყოფილიყო [1].

სტერეოქიმიაში მნიშვნელოვანი გამოკვლევები ეკუთვნის ფრანგ მეცნიერ ლუი პასტერს. მან XIX საუკუნის 50-იან წლებში ექსპერიმენტის მსვლელობისას მიიღო ყურძნის მჟავას ნატრიუმ-ამონიუმის მარილის პრიზმული კრისტალები, რომლებიც ასიმეტრიული იყო. კრისტალების ერთ ნაწილს დამახასიათებელი წახნაგი ჰქონდა მარჯვნივ, ხოლო მეორეს - მარცხნივ. პასტერმა გამადიდებელი შუშისა და პინცეტის დახმარებით დააცილა ერთმანეთს ეს კრისტალები. მათ ხსნარებს ახასიათებდათ საწინააღმდეგო ოპტიკური ბრუნვა. პასტერმა შემდგომ ამ ხსნარებიდან გამოყო შესაბამისი მჟავები, რომლებიც ასევე ოპტიკურად აქტიური აღმოჩნდა. პასტერმა დაასკვნა, რომ არააქტიური ყურძნის მჟავა წარმოადგენდა მარჯვნივ მბრუნავი და მარცხნივ მბრუნავი მჟავების თანაბარ ნარევს. ასეთ არააქტიურ ნარევს რაცემატი ეწოდება (ლათ. racemus - ყურძენი) [1].

ოპტიკური იზომერიის თეორია შექმნეს ერთმანეთისგან დამოუკიდებლად ჰოლანდიელმა მეცნიერმა ვანტ-ჰოფმა და ფრანგმა მეცნიერმა ლე-ბელმა, ამ თეორიის მიხედვით, ნაერთის ოპტიკური აქტიურობა განპირობებულია მისი დისისმეტრიით, თუ ნახშირბადს წარმოვიდგენთ წესიერი ტეტრაედრის ცენტრში, მაშინ ოთხი ქიმიური ბმა

თანაბარი კუთხით არის დაშორებული ბირთვიდან და განლაგებულია ტეტრაედრის წვეროებში. თუ ყველა ატომი ან ატომთა ჯგუფი სხვადასხვაა, მაშინ შესაძლებელია ორი განსხვავებული სტრუქტურის არსებობა, რომელიც სივრცეში ბრუნვისას არ ემთხვევა ერთმანეთს [1].

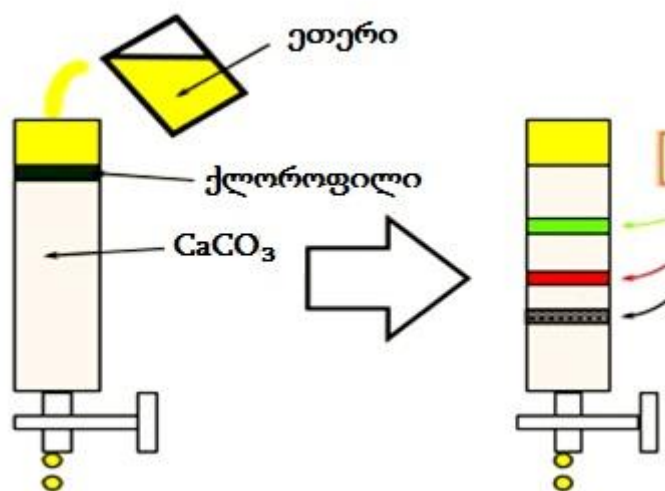
1.3 ქრომატოგრაფია

1.3.1 ქრომატოგრაფიის ზოგადი მიმოხილვა

ქრომატოგრაფია (ბერძნულად $\chi\rho\omicron\mu\alpha$ - ფერი, $\gamma\rho\acute{\alpha}\phi\epsilon\iota\varsigma$ - აღწერა, ჩაწერა) არის ქიმიური ნივთიერებების ნარევთა დაყოფის ერთ-ერთ ყველაზე ეფექტური და უნივერსალურ ხერხი, რომელიც ემყარება საანალიზო ნივთიერებების არათანაბარ განაწილებას ორ, მოძრავ და უძრავ ფაზებს შორის. ნივთიერებათა ნარევები გახსნილია სითხეში ან აირში და ხდება ნარევის გატარება სტრუქტურირებულ მასალაზე, რომელსაც უძრავი ფაზა ეწოდება, ნარევის უძრავ ფაზაზე გასატარებლად იყენებენ სითხეს, აირს ან ზეკრიტიკული წნევების მქონე სითხეებს, შესაბამისად გამოყოფენ სითხურ, გაზურ (აირად) და ზეკრიტიკული სითხეების ქრომატოგრაფიას. ქრომატოგრაფიული დაყოფის ფორმატი, ასევე მოძრავი და უძრავი ფაზების ბუნება შეიძლება იყოს განსხვავებული, მაგრამ დაყოფის აღნიშნული მექანიზმი შენარჩუნებულია ყველა მეთოდში. ნარევის შემადგენელი სხვადასხვა კომპონენტი გადაადგილდება სხვადასხვა სიჩქარით, რაც იწვევს მათ დაყოფას. ეს დაყოფა გამოწვეულია სხვადასხვა ნივთიერებების განსხვავებული განაწილებით მოძრავ და უძრავ ფაზას შორის. ნიმუშის კომპონენტები გადაადგილდება მხოლოდ მაშინ, როდესაც ისინი მოძრავ ფაზაში იმყოფებიან. კომპონენტები, რომლებიც უპირატესად განაწილდებიან სტაციონარულ ფაზაში მოძრაობენ უფრო ნელა, ვიდრე ის კომპონენტები, რომლებიც უპირატესად განაწილდებიან მოძრავ ფაზაში, ანუ ქრომატოგრაფიულად დაიყოფა მხოლოდ ისეთი ნივთიერებები, რომელთაც მოძრავ და უძრავ ფაზას შორის განაწილების განსხვავებული კოეფიციენტები გააჩნიათ [3].

ქრომატოგრაფიული ექსპერიმენტები ტარდება როგორც პრეპარატიული, ისე ანალიზური მასშტაბებით. პრეპარატიული მეთოდის მიზანია დაყოფილი ნივთიერების გასუფთავება-შეგროვება შემდგომი გამოყენების მიზნით, ხოლო ანალიზური მეთოდის მიზანი ძირითადად კომპონენტების რაოდენობრივი ანალიზია.

ქრომატოგრაფიას საფუძველი XX საუკუნეში ჩაეყარა, მიხეილ ცვეტის მიერ 1900 წელს ჩატარებული ექსპერიმენტის შემდეგ. მისი მიზანი იყო ფოთლის ექსტრაქტიდან პიგმენტების - ქლოროფილის, კაროტენების და ქსანთოფილების დაყოფა. კალციუმის კარბონატით შევსებულ სვეტზე მოძრავ ფაზად პეტროლეინის ეთერისა და ეთანოლის ნარევის გამოყენებით რამდენადაც ამ პიგმენტებს სხვადასხვა შეფერილობა გააჩნიათ (მწვანე, ნარინჯისფერი და ყვითელი, შესაბამისად), ცვეტმა მეთოდს ქრომატოგრაფია უწოდა.



მე-20 საუკუნის პირველ ნახევარში საფუძველი ჩაეყარა გაზური ქრომატოგრაფიის და ქაღალდის ქრომატოგრაფიის ტექნიკას, ასევე სითხურ ქრომატოგრაფიას, რომელიც მე-20 საუკუნის მეორე ნახევარში განვითარდა როგორც მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია (HPLC). ზოგად ტექნოლოგიურ პროგრესთან ერთად ქრომატოგრაფიული მეთოდები და აპარატურა ძალზე მრავალფეროვანი გახდა.

ქრომატოგრაფიულ ექსპერიმენტში, საანალიზო ნივთიერება ინჟექტორის საშუალებით ხვდება მოძრავი ფაზის ნაკადში. ინჟექტორი მიერთებულია ქრომატოგრაფიულ სვეტთან, ამგვარად ქრომატოგრაფიული სვეტის დასაწყისში ნიმუშის ყველა კომპონენტი ერთდროულად ხვდება. ქრომატოგრაფიულ სვეტზე გადაადგილებისას ნიმუშის კომპონენტები ადსორბირდება სტაციონალურ ფაზაზე და ამ მომენტში ხდება უძრავი, შემდეგ ისევ დესორბირდება მოძრავ ფაზაში და აგრძელებს გადაადგილებას სვეტში. სტაციონალური ფაზის მიმართ უფრო მაღალი სწრაფვის მქონე კომპონენტები მასზე უფრო დიდხანს შეკავდება იმ კომპონენტებთან შედარებით, რომელსაც სტაციონალური ფაზის მიმართ უფრო ნაკლები სწრაფვა გააჩნიათ. ამდენად,

ნარევის კომპონენტები ქრომატოგრაფიული სვეტის ბოლოს მიაღწევს ნარევის სვეტზე შეყვანის მომენტიდან სხვადასხვა დროში. დაყოფილი კომპონენტების რეგისტრაცია ხდება მათი ფიზიკური, ქიმიური თუ ფიზიკო-ქიმიური თვისების გაზომვით. მიიღება ორგანოზომილებიანი ჩანაწერი კოორდინატებში დრო - სიგნალის ინტენსივობა, რომელსაც ქრომატოგრამა ეწოდება. დაყოფილი კომპონენტები ქრომატოგრამაზე ფიქსირდება ქრომატოგრაფიული პიკის სახით. პიკის გამოსვლის დროისა და ფართობის მიხედვით შეიძლება კომპონენტის იდენტიფიკაცია და რაოდენობის დადგენა.

დღეისათვის ქრომატოგრაფია მნიშვნელოვნად გაფართოვდა. ადსორბენტის შრის გასწვრივ ადსორბატის გადანაცვლების მიხედვით განასხვავებენ გამომჟღავნებით (ელუციურ), ფრონტალურ, გამოძევებით მეთოდებსა და ელექტროქრომატოგრაფიას. მოძრავი და უძრავი ფაზის აგრეგატული მდგომარეობის მიხედვით იყოფა სითხურ და აირად ქრომატოგრაფიად, რომელიც თავის მხრივ შეიძლება იყოს აირ-ადსორბციული ან აირ-თხევადი. ხოლო სითხური იყოფა ადსორბციულ, განაწილებით, იონგაცვლით და ექსკლუზიურ ქრომატოგრაფიებად. სითხურ ქრომატოგრაფიაში შეიძლება სვეტების, ბრტყელი ფირფიტების ან ქაღალდის გამოყენება [4]. ცალკე შეიძლება გამოიყოს ზეკრიტიკული წნევების ქრომატოგრაფიაც.

1.3.2 ენანტიომერების დაყოფის მეთოდები

სუფთა ენანტიომერის მიღება მეტად მნიშვნელოვანია, როგორც მეცნიერული ასევე პრაქტიკული თვალსაზრისით. ამისათვის შემუშავებულია ძირითადად ორი მეთოდი: ენანტიოსელექტიური სინთეზით ჩვენთვის საინტერესო ნივთიერების მიღება და რაციმატების შემდგომი დაცილება ერთმანეთისგან.

რაციმატების დაყოფის ყველაზე ძველი მეთოდია კრისტალების მექანიკური განცალკევება. ამ მეთოდის გამოყენება შეიძლება, თუ ნივთიერების გამოკრისტალებისას კონგლომერატები წარმოიქმნება (რაციმატული კონგლომერატები - ენანტიომერების კრისტალების მექანიკური ნარევით 1:1. ყოველი კრისტალი მხოლოდ ერთი ენანტიომერის მოლეკულებისგან შედგება), ანუ ენანტიომერების სპონტანური დაყოფა ხდება. მეთოდი ძალზე რთული და შრომატევადია. ენანტიომერების კონგლომერატების წარმოქმნა ბევრი ქირალური ნივთიერებისთვის არ არის დამახასიათებელი [1].

ენანტიომერების დაყოფა დიასტერეომერული კომპლექსების წარმოქმნის გზითაც არის შესაძლებელი. ამ მეთოდის არსი მდგომარეობს რაცემატზე ენანტიომერულად სუფთა ნივთიერების ზემოქმედებით ნივთიერებების ახალი დიასტერეომერული წყვილის მიღებაზე, რომელთაც გაცილებით ადვილად დაყოფენ ფიზიკური მეთოდებით და შემდეგ ახდენენ ქირალური ნივთიერების კვლავ გამოყოფას დიასტერეომერების დაშლით [1].

ენანტიომერების დაყოფისათვის დღეისათვის ყველაზე გავრცელებული ინსტრუმენტული მეთოდებია:

- **გაზური ქრომატოგრაფია** - ამ მიზნით გამოყენებული პირველი ინსტრუმენტული მეთოდია, რომელიც განხორციელდა XX ს-ის 60-იან წლებში ქირალური სტაციონარული ფაზის გამოყენებით. დღესდღეობით გაზური ქრომატოგრაფიით ენანტიომერების დასაყოფად ორი მიდგომაა გამოყენებული: პირდაპირი მიდგომისას ოპტიკური იზომერების დაყოფა ხდება ქირალური სტაციონარული ფაზების გამოყენებით, ხოლო არაპირდაპირი მიდგომის დროს, ხდება საანალიზო ენანტიომერების ნარევის დერივატიზაცია ენანტიომერულად სუფთა ქირალური დანამატით და ხდება მიღებული დიასტერეომერების ანალიზი სტანდარტული არაქირალური სტაციონარული ფაზების გამოყენებით. გაზური ქრომატოგრაფიის მაღალი ეფექტურობა საშუალებას იძლევა ერთ ანალიზში დაიყოს არა მარტო ენანტიომერები, არამედ აქირალური მინარევებიც. ანუ ხდება არა მარტო ქირალური, არამედ ქიმიური დაყოფაც.

გაზური ქრომატოგრაფია წარმატებით გამოიყენება დაბალი მოლეკულური მასის მქონე აქროლადი ნივთიერებებისთვის. მაღალი მოლეკულური მასის მქონე არააქროლადი ნივთიერებებისთვის მისი გამოყენება შეზღუდულია, თუმცა ზოგჯერ შესაძლებელია საკვლევი ნივთიერების დერივატიზაცია და აქროლად ფორმაში გადაყვანა [8].

- **კაპილარული ელექტროფორეზი** - კაპილარული ელექტროფორეზი ენანტიომერული ნარევების დაყოფის მძლავრი მეთოდია. პირველი დაყოფა კაპილარული ელექტროფორეზის საშუალებით განხორციელდა მე-20 საუკუნის 80-იან წლებში, მის შემდეგ მეთოდი აქტიურად ვითარდება, როგორც თეორიული ისე პრაქტიკულ და აპარატურული კუთხით. კაპილარული ელექტროფორეზის

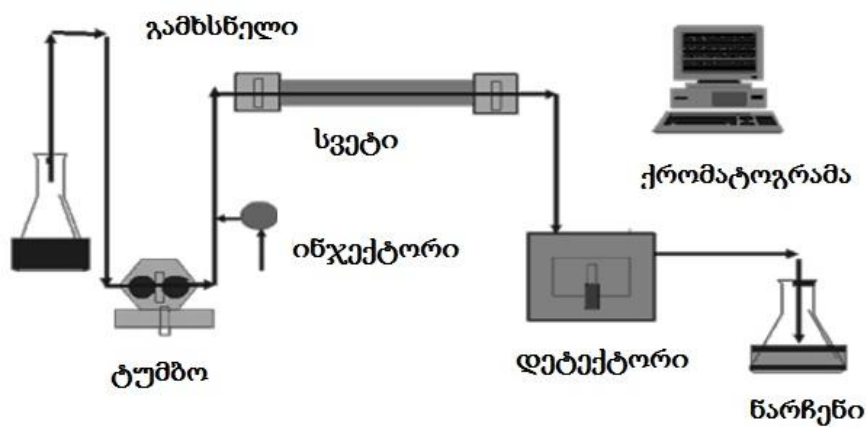
მთავარ უპირატესობებს წარმოადგენს ნიმუშის და სხვა რეაგენტების განსაკუთრებით მცირე ხარჯი, ანალიზის მცირე დრო, დაყოფის მაღალი ეფექტურობა და ისეთი ნივთიერებების დაყოფის შესაძლებლობა, რომელთა დაყოფაც გართულებულია, ან საერთოდ შეუძლებელია გაზური, ან სითხური ქრომატოგრაფიის გამოყენებით. გარდა ამისა, კაპილარული ელექტროფორეზი უფრო მოქნილია ვიდრე სხვა ანალიზური მეთოდები. სულ რამდენიმე წუთია საჭირო ელექტროფორეზის ერთი მეთოდიდან მეორეზე გადასასვლელად, მაშინ როდესაც სითხურ ქრომატოგრაფიაში სვეტების ან ელუენტის შეცვლა, შემდგომის სისტემის გაწონასწორება ხანგრძლივი და ხშირად არასასურველი პროცესია. ასევე კაპილარული ელექტროფორეზული მეთოდი უფრო იაფია და ეკოლოგიურად სუფთა, რადგანაც არ იყენებს ტოქსიკურ ორგანულ გამხსნელებს და ნარჩენების რაოდენობა გვაქვს მიკროლიტრებსა და მაქსიმუმ მილილიტრებში. მეთოდის ნაკლია შედარებით დაბალი მგრძნობიარობა, ვიდრე სხვა ქრომატოგრაფიული მეთოდების. თუმცა ნიმუშის პრეკონცენტრირების მეთოდების განვითარების ხარჯზე მგრძნობიარობაში განსხვავებაც მნიშვნელოვნად მცირდება [8].

- **ზეკრიტიკული სითხეების ქრომატოგრაფია** - ენანტიომერების დასაყოფად ასევე წარმატებით გამოიყენებული მეთოდია. ელუენტის როლს ძირითადად ასრულებს აირი, ან სითხე რომლის წნევა ან ტემპერატურა თერმოდინამიკური კრიტიკული წერტილის მაღლაა. ყველაზე ხშირად ამ მიზნით გამოიყენება ნახშირორჟანგი - CO_2 , რადგანაც ადვილია მისი ზეკრიტიკულ მდგომარეობაში გადაყვანა. გარდა ამისა, ნახშირორჟანგი არის იაფი, ეკოლოგიურად სუფთა, ინერტული და გამოსაყენებლად უსაფრთხო აირი. ზეკრიტიკული სითხეების ქრომატოგრაფიაში გამოიყენება იგივე სვეტები, რომლებიც გამოიყენება მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში. მთავარი უპირატესობაა ქრომატოგრაფიული სვეტების მაღალი ეფექტურობა (ძირითადად სწრაფი დიფუზიის გამო) [8].

1.3.3 მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია

მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია განვითარდა XX საუკუნის 50-იანი წლებიდან და მოკლე დროში გახდა ორგანულ ნივთიერებების დაყოფისა და ანალიზის საყოველთაოდ აღიარებული მეთოდი. მოგვიანებით, მაღალეფექტურმა სითხურმა ქრომატოგრაფიამ, გამოყენების ტემპით, არა მხოლოდ შეცვალა კლასიკური სვეტური, თხელფენოვანი და ქაღალდის ქრომატოგრაფია, არამედ საგრძნობლად ჩამოიტოვა უკან აირქრომატოგრაფიაც. მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიის სწრაფი განვითარება განაპირობა საკვლევი ნივთიერებების მოლეკულური მასების ფართო სპექტრმა. აღნიშნული მეთოდით შესაძლებელია დაიყოს პოლიმერების საკმაოდ რთული მაკრომოლეკულები, ცილები, ნუკლეინის მჟავები და სხვა რთული ნაერთები. ამასთან, თითქმის ყველა დაყოფა შეიძლება ჩატარდეს ოთახის ტემპერატურაზე, ჰაერთან კონტაქტის გარეშე, რაც ძალზე მნიშვნელოვანია თერმოლაბილური და არააქროლადი ორგანული ნივთიერებების ანალიზისთვის.

მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიის სისტემა (HPLC)



მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფი შედგება ხუთი ძირითადი ნაწილისგან, თუმცა შესაძლებელია სხვა დამატებით ბლოკებსაც შეიცავდეს.

- ტუმბო
- ინჟექტორი
- თერმოსტატი
- დეტექტორი
- მონაცემების ჩამწერი მოწყობილობა

მაღალეფექტურ სითხური ქრომატოგრაფიაში უძრავი ფაზა მოთავსებულია მეტალის მილში - ქრომატოგრაფიულ სვეტში, ხოლო მოძრავი ფაზა მაღალი წნევის ტუმბოს საშუალებით გადაადგილდება და გადაიტანს ნარევის კომპონენტებს. ისინი სვეტში ინჟექტორის საშუალებით შეჰყავთ. კომპონენტების განსხვავებული სწრაფვა მოძრავი და უძრავი ფაზის მიმართ იწვევს მათ დაყოფას ქრომატოგრაფიულ სვეტში, შემდეგად, დაყოფილი კომპონენტები სხვადასხვა დროს დატოვებენ სვეტს და მოხდება მათი რეგისტრაცია დეტექტორით [5].

დეტექტორში ხდება მასში გამავალი ნაკადის ფიზიკური, ან ქიმიური პარამეტრის გაზომვა, რომლის შედეგადაც აიგება სიგნალის დროზე დამოკიდებულების მრუდი - ქრომატოგრამა. ქრომატოგრამაზე კომპონენტები წარმოდგენილია პიკების სახით, პიკის გამოსვლის დროის მიხედვით ხდება ნივთიერების იდენტიფიკაცია, ხოლო პიკის ფართობის მიხედვით ნივთიერების რაოდენობის დადგენა [5].

სითხურ ქრომატოგრაფიაში მოძრავ ფაზად გამოიყენება ისეთი ნივთიერებები როგორებიცაა ჰექსანი, მეთანოლი, იზოპროპანოლი, აცეტონიტრილი, ტეტრაჰიდროფურანი, წყალი და ა. შ [5].

უძრავი ფაზა წარმოადგენს შედარებით მაღალდისპერსიულ ნაწილაკებს, რომლითაც შევსებულია ქრომატოგრაფიული სვეტი, ან აპკს, რომლითაც დაფარულია ადსორბენტის გრანულები ან (კაპილარული) ქრომატოგრაფიული სვეტის შიგა ზედაპირი. ნაწილაკები, რომლითაც ხდება ქრომატოგრაფიული სვეტის შევსება არის ფოროვანი, ამ გზით შესაძლებელია სტაციონარული ფაზის ზედაპირის გაზრდა და ზედაპირის ფართობმა შეიძლება რამდენიმე ასეულ კვადრატულ მეტრს მიაღწიოს გრამზე, როდესაც შესაბამისი არაფოროვანი მასალებისთვის ეს სიდიდე რამდენიმე კვადრატული მეტრის ფარგლებში მერყეობს. რაც უფრო დიდია უძრავი ფაზის ზედაპირის ფართობი, მით უფრო ინტენსიურია ურთიერთქმედება საანალიზო ნივთიერებასა და სტაციონარულ ფაზას შორის, რაც აუმჯობესებს ქრომატოგრაფიულ დაყოფას. აგრეთვე შესაძლებელი ხდება სვეტის უფრო დიდი რაოდენობით საანალიზო ნივთიერებით „დატვირთვა“ პრეპარატულ დაყოფებში. უძრავ ფაზებად გამოიყენება მაღალდისპერსიული (1.7-20 მიკრომეტრი ზომის) სფეროსებრი ნაწილაკები. მაღალდისპერსიული ზედაპირი უფრო მაღალ ფართობს უზრუნველყოფს, ხოლო ნაწილაკთა სფეროსებრი ფორმა - ერთგვაროვნებას განაპირობებს [3].

ფაზების პოლარობის მიხედვით განასხვავებენ ნორმალურფაზიან (ანუ პირდაპირ) და შებრუნებულფაზიან სითხურ ქრომატოგრაფიას [5].

ნორმალურ ფაზიან სითხურ ქრომატოგრაფიაში სტაციონარული ფაზა არის პოლარული (ხშირად სილიკაგელი) ხოლო მოძრავი ფაზა არაპოლარული (ხშირად ჰექსანი, ან ჰექსანის და მცირედ პოლარული ორგანული გამხსნელის ნარევი). რადგანაც მოძრავი ფაზა პოლარულია, მასზე უფრო ძლიერად შეკავდება პოლარული ნივთიერებები, შესაბამისად ისინი უფრო გვიან დატოვებენ სვეტს, ვიდრე არაპოლარული ნივთიერებები [5].

შებრუნებულფაზიან სითხურ ქრომატოგრაფიაში კი სტაციონარული ფაზა არის არაპოლარული (სილიკაგელი, რომლის ზედაპირი მოდიფიცირებულია ალკანებით, მაგალითად, $C_{18}H_{37}$ და C_8H_{17} ჯგუფები, შესაბამისად ამ ფაზებს C_{18} და C_8 ფაზები ეწოდებათ) ხოლო მოძრავი ფაზა არის პოლარული, ხშირად წყალი და ორგანული ნივთიერების ნარევი, მაგალითად წყალი-მეთანოლი ან წყალი-აცეტონიტრილი. ასევე გამოიყენება ბუფერული ხსნარებიც, როგორიცაა ფოსფატური და აცეტატური ბუფერები. ამ დროს სტაციონარულ ფაზაზე ძლიერად შეკავდება არაპოლარული ნივთიერებები, ხოლო პოლარული ნივთიერებები პირველები დატოვებენ სვეტს [5].

1.3.4 ძირითადი ქრომატოგრაფიული მახასიათებლები და მათი განსაზღვრა

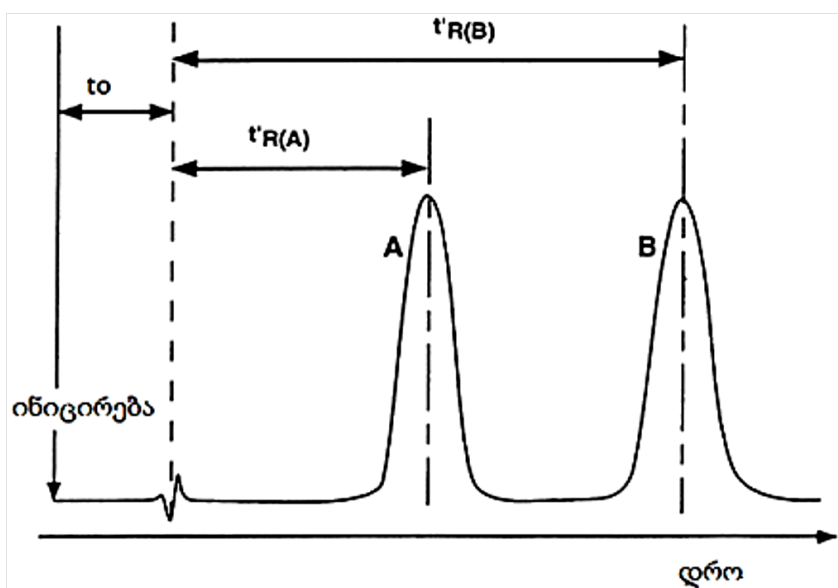
ქრომატოგრამა წარმოადგენს ორგანოზომილებიან ჩანაწერს, რომლის ერთ ღერძზე გადაზომილია საანალიზო ნივთიერებათა შეკავების დრო (t_R), ხოლო მეორეზე სიგნალის ინტენსივობა. ნივთიერების შეკავების დრო ანალიზის მოცემულ პირობებში დამოკიდებულია მის თერმოდინამიკურ მახასიათებელზე - განაწილების კოეფიციენტზე (K_d) მოძრავ და უძრავ ფაზებს შორის ანუ შეკავების დრო წარმოადგენს ნივთიერების თვისებრივ მახასიათებელს და შესაძლებელია გამოვიყენოთ მის გამოსაცნობად ხოლო სიგნალის ინტენსივობა დამოკიდებულია ნიმუშში არსებული მოცემული კომპონენტის რაოდენობაზე და შეიძლება გამოვიყენოთ მისი რაოდენობის საზომად [3].

ქრომატოგრამის ძირითადი მახასიათებლებია:

- შეკავების დრო t_R – არის დროის მონაკვეთი ნიმუშის სვეტში შეყვანის მომენტიდან ქრომატოგრამაზე პიკის მაქსიმუმის მიღწევამდე. თუ პიკი სიმეტრიულია, შეკავების დრო არ არის დამოკიდებული ნიმუშის რაოდენობაზე. მისი გამოთვლა შეიძლება ფორმულით [4]:

$$t_R = t_0 + t'_R \quad (1)$$

- t_0 არის არაადასორბირებადი კომპონენტის ელუირების დრო;
- t'_R არის შესწორებული შეკავების დრო და გამოხატავს სტაციონალურ ფაზაზე ყოფნის დრო კომპონენტისთვის;
- t_R მოძრავი ფაზის სიჩქარის წრფივი ფუნქციაა, იგი სვეტის სიგრძეზეა დამოკიდებული, ამიტომ შეკავების უფრო ზოგადი პარამეტრია [4]:



- შეკავების მოცულობა V_R – შეკავების ზოგადი პარამეტრია, ის მოძრავი ფაზის მილილიტრების რიცხვია, რომელიც უნდა გავატაროთ სვეტში, რათა ნიმუში ელუირდეს. იგი გამოითვლება ფორმულით [4]:

$$V_R = Ft_R \quad (2)$$

- F – მოძრავი ფაზის მოცულობითი სიჩქარეა (მლ/წთ). სითხურ ქრომატოგრაფიაში სითხეების არაკუმშვადობის გამო $F = V$, სადაც V მოძრავი ფაზის ხაზოვანი სიჩქარეა. [4]

□ **სისტემის მკვდარი მოცულობა V_0** - წარმოადგენს იმ სიცარიელების ჯამს, რომელიც უნდა გაიაროს საკვლემა ნივთიერებამ რათა ინჟექტორიდან დეტექტორის ფანჯრამდე მიაღწიოს. ქრომატოგრაფიულ სისტემებში ინჟექტორი დაკავშირებულია სვეტთან ვიწრო დიამეტრის მქონე კაპილარით, სვეტის ბოლოც დაკავშირებულია ასეთივე კაპილარით დეტექტორთან. ასევე გარკვეული მოცულობა გააჩნია დეტექტორის იმ ნაწილს სადაც ნიმუშის კონცენტრაციის გაზომვა ხდება. გარდა ამისა, ქრომატოგრაფიული სვეტის სფეროსებრი ბურთულებით შევსებისას მასში გარკვეული სიცარიელები რჩება. სწორედ ამ მოცულობების ჯამი წარმოადგენს სისტემის მკვდარ მოცულობას. V_0 ქრომატოგრაფიული დაყოფისთვის არასასურველი სიდიდე არის და სისტემა ისე უნდა აიგოს რომ გვექონდეს სისტემის მკვდარი მოცულობის მინიმალური მნიშვნელობა.

□ **შეკავების ფაქტორი k** – არის შეკავების ძირითადი პარამეტრი, ის არ არის დამოკიდებული მოძრავი ფაზის სიჩქარეზე და სვეტის სიგრძეზე. თუ მოძრავი ფაზა ნელა გადაადგილდება ან სვეტი გრძელია მაშინ ერთნაირად იზრდება t_0 და შესაბამისად t_R -იც [4].

$$k = \frac{t_R - t_0}{t_0} \quad (3)$$

- k წარმოადგენს ნივთიერების მოლური კონცენტრაციების ფარდობას სტაციონალურ და მოძრავ ფაზებში [4].

$$k = \frac{n_{\text{სტაგ.}}}{n_{\text{მოძრ.}}} \quad (4)$$

სასურველია k იყოს $1 \div 5$ შუალედში, თუ $k < 1$ ნიშნავს, რომ ნიმუშმა სვეტი ძალიან მალე გაიარა ანუ არ შეკავდა სტაციონალურ ფაზაზე, ხოლო თუ $k > 5$ ნიშნავს, რომ ანალიზს სჭირდება დიდი დრო. თუ ადსორბენტი წვრილფოროვანია მაშინ k -ს აქვს უფრო დიდი მნიშვნელობა ნაკლებად ფოროვან ადსორბენტებთან შედარებით [4].

□ **დაყოფის ფაქტორი ანუ სელექტივობა α** - შეკავების ფაქტორების ფარდობაა, შესაბამისად თუ კომპონენტებს აქვთ k -ს ერთნაირი მნიშვნელობა ისინი ვერ დაიყოფა [4].

$$\alpha = \frac{k_2}{k_1} = \frac{t_{R_2} - t_0}{t_{R_1} - t_0} \quad (5)$$

- თუ $\alpha=1$ მაშინ $k_2 = k_1$ ეს ნიშნავს რომ ნარევი არ დაიყო. α -ზე გავლენას ახდენს სტაციონალური და მოძრავი ფაზები, მათი ცვლილებით α იცვლება [4].

□ **გარჩევითობა R_s** - ნივთიერებათა ქრომატოგრაფიული დაყოფის ხარისხის დასახასიათებლად საუკეთესო პარამეტრს წარმოადგენს, რადგან შედის როგორც პიკებს შორის დაშორების დამახასიათებელი პარამეტრი ($t_{R2} - t_{R1}$), ასევე პიკების სიგანეები. R_s გამოითვლება მეზობელი პიკების მაქსიმუმებს შორის მანძილის ფარდობით პიკების სიგანეების ჯამთან [4]:

$$R_s = 2 \frac{(t_{R2} - t_{R1})}{(W_1 + W_2)} \quad (6)$$

$$R_s = 1.18 \frac{(t_{R2} - t_{R1})}{(W_{1/2_1} + W_{1/2_2})} \quad (7)$$

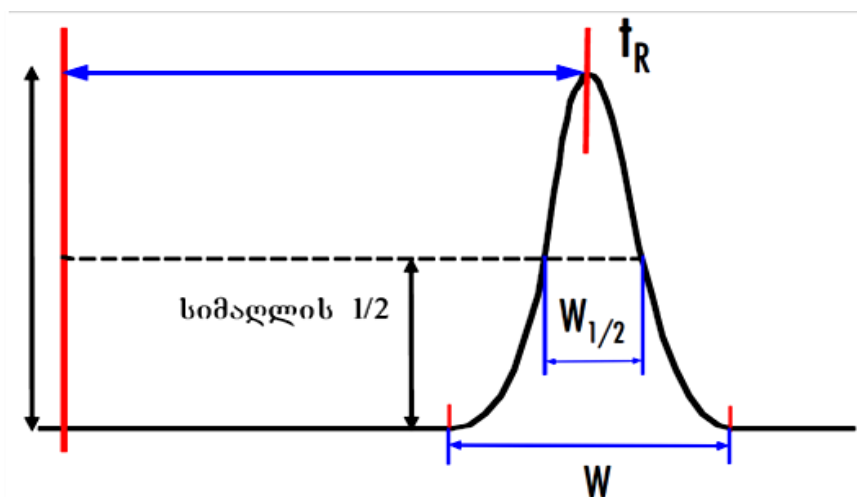
- W არის პიკის სიგანე ფუძესთან;
- $W_{1/2}$ არის პიკის სიგანე პიკის ნახევარ სიმღლეზე.
- თუ $R_s=1.25$ მაშინ დაყოფა სრულია, თუ $R_s>1.5$ ნიშნავს, რომ ანალიზს სჭირდება დიდი დრო.

□ **თეორიული თეფშების რიცხვი N** - ამ პარამეტრით ქრომატოგრაფიული პიკის ეფექტურობა ხასიათდება. ქრომატოგრაფიული სვეტის მათემატიკურ ეკვივალენტს წარმოადგენს სვეტი თეფშებით, რომელთაგან თითოეულზე ხდება კომპონენტის წონასწორული განაწილება თეფშსა და მოძრავ ფაზას შორის [4].

$$N = 16 \left(\frac{t_R}{W} \right)^2 \quad (8)$$

$$N = 5.54 \left(\frac{t_R}{W_{1/2}} \right)^2 \quad (9)$$

თეორიული თეფშების რიცხვი დაკავშირებულია ქრომატოგრაფიულ სვეტში ზონის გაფართოებასთან. მიგრაციის დროის გაზრდით ზონა ფართოვდება, ანუ თეორიული თეფშების რიცხვი სვეტის სიგრძის პროპორციულია. რაც უფრო გრძელია სვეტი, უკეთესია გარჩევითობა, მაგრამ ხანგრძლივდება ანალიზი.



□ თეორიული თეფშების ექვივალენტური სიმაღლე H – არის მანძილი, რომელზედაც მიიღწევა ქრომატოგრაფიული წონასწორობა. იგი გამოითვლება ფორმულით [4]:

$$H = \frac{L}{N} \quad (10)$$

თეორიული თეფშების ექვივალენტური სიმაღლე H უკავშირდება ვან-დეემტერის განტოლებას [3]:

$$H = A + \frac{B}{U} + CU \quad (11)$$

- U - მოძრავი ფაზის სიჩქარე,
- A - გრიგალისებური დიფუზია;
- B - დიფუზია ქრომატოგრაფიული სვეტის გასწვრივ (ლონგიტუდინალური დიფუზია);
- C - მასის გადატანა.

მოძრავი ფაზის ნაკადის ოპტიმალური მნიშვნელობის პოვნა შესაძლებელია ვან-დეემტერის განტოლების დიფერენციალური ფორმიდან:

$$\frac{dH}{dU} = -\frac{B}{U^2} + C \quad (12)$$

ოპტიუმის პირობიდან გამომდინარე, ოპტიუმის წერტილში:

$$\frac{dH}{dU} = 0 \quad (13)$$

$$U^2 = \frac{B}{C} \quad (14)$$

2. თერმოდინამიკა

2.1 ზოგადი განხილვა [6, 7, 9, 10, 11, 12, 13]

თერმოდინამიკა არის ფიზიკის ნაწილი, რომელიც სითბოსა და სხვა სახის ენერგიების ურთიერთგარდაქმნებს შეისწავლის. ეს გარდაქმნები დაკავშირებულია სითბოს ან მუშაობის ფორმით სხეულებს შორის ენერგიის გადასვლებთან. თერმოდინამიკა საშუალებას გვაძლევს, წინასწარ დავადგინოთ მოცემულ პირობებში ამა თუ იმ პროცესის (ფიზიკური, ქიმიური, ბიოლოგიური ...) განხორციელების პრინციპული შესაძლებლობა [6].

თერმოდინამიკური განხილვის საფუძველზე შესაძლებელი ხდება, განისაზღვროს პროცესის მიმართულება და ის, თუ რამდენად ღრმად განვითარდება იგი. თერმოდინამიკა საშუალებას იძლევა, წარმატებით გადაიჭრას პრაქტიკულად მნიშვნელოვანი ამოცანები, რომლებიც გვხვდება საწარმოო პრაქტიკაში და სამეცნიერო-კვლევითი სამუშაოების შესრულებისას [6].

თითოეული სისტემა ხასიათდება მისი თერმოდინამიკური პარამეტრებით: წნევა, მოცულობა, ტემპერატურა, ქიმიური შედგენილობა და სხვა. ამ პარამეტრების მნიშვნელობათა ერთობლიობა განსაზღვრავს სისტემის მდგომარეობას. თუნდაც ერთი პარამეტრის მნიშვნელობის შეცვლა ნიშნავს სისტემის მდგომარეობის ცვლილებას.

- **ტემპერატურა (T)** - წარმოადგენს მოლეკულათა სითბური მოძრაობის ინტენსიურობის რიცხვით საზომს, მისი ერთეულია კელვინი.
- **შინაგანი ენერგია (U)** - წარმოადგენს თერმოდინამიკური სისტემის შემადგენელ ნაწილაკთა ყველა სახის ენერგიას (კინეტიკური, პოტენციალური, რხევითი, ბრუნვითი...) ჯამს. ერთეულთა საერთაშორისო SI სისტემაში მისი ერთეულია ჯოული.
- **თერმოდინამიკის I კანონი** - სისტემისათვის მიწოდებული სითბო იხარჯება შინაგანი ენერგიის გაზრდასა და სისტემის მიერ მუშაობის შესრულებაზე

$$\delta q = dU + \delta A \quad (15)$$

- q არის სისტემის მიერ გარემოდან მიღებული სითბო
- A - სისტემის მიერ შესრულებული მუშაობა

განასხვავებენ ორი სახის მუშაობას: მექანიკური გაფართოებისა ($A_{გაფ.}$) და სასარგებლო მუშაობას (A^*).

$$A = A_{გაფ.} + A^* \quad (16)$$

$$\delta A_{გაფ.} = P dV \quad (17)$$

როდესაც სისტემა არ ასრულებს სასარგებლო მუშაობას, მაშინ

$$\delta A^* = 0 \quad (18)$$

$$\delta q = dU + \delta A_{გაფ.} = dU + P dV \quad (19)$$

იზობარულ პროცესებში. ანუ როცა $P = \text{const}$, მაშინ

$$\delta q = dU + d(PdV) = d(U + PV) \quad (10)$$

ახალ ფუნქციას $U + PV$ -ს ეწოდება **ენტალპია** და აღინიშნება H სიმბოლოთი, SI სისტემაში მისი ერთეულია ჯოული. შინაგანი ენერგიის მსგავსად, ისიც სისტემის მდგომარეობის ფუნქციაა (მუდმივი წნევის პირობებში)

□ **ენტროპია** S - სისტემის მოუწესრიგებლობის გარკვეული საზომია, რომელიც შექცევადი პროცესების დროს უტოლდება დაყვანილ სითბოთა ჯამს.

$$dS = \left(\frac{\delta q}{T} \right)_{შეც} \quad (21)$$

SI სისტემაში მისი ერთეულია ჯოული/გრადუსი. თუ განიხილება ერთი ინდივიდუალური ნივთიერება, მაშინ ენტროპიას ხშირად ანგარიშობენ 1 მოლის მიმართ და მისი ერთეული იქნება ჯოული/(მოლი·გრადუსი). იზოლირებულ სისტემაში თავისთავად შეიძლება მიმდინარეობდეს მხოლოდ ისეთი პროცესები, რომლებიც იწვევენ ენტროპიისა და, შესაბამისად, მოუწესრიგებლობის ზრდას.

□ **გიბსის ფუნქცია** - $H - TS$ წარმოადგენს სისტემის მდგომარეობის ფუნქციას და აღინიშნება G სიმბოლოთი, მისი ერთეულია ჯოული:

$$G = U - PV - TS = H - TS \quad (22)$$

ანუ

$$H = G + TS \quad (113)$$

იზოთერმულ-იზობარულ პირობებში შექცევადი პროცესის შედეგად გიბსის ენერგია მთლიანად გადადის სასარგებლო მუშაობაში მას უწოდებენ თავისუფალ ენერგიას, TS ნამრავლი კი ახასიათებს სითბოს სახით განხლებულ ენერგიას, რომელიც აღნიშნულ პირობებში მუშაობაში არ გადადის, ანუ ბმულ ენერგიას. როცა სასარგებლო მუშაობა არ სრულდება პროცესის თავისთავად მიმდინარეობის პირობაა გიბსის თავისუფალი ენერგიის შემცირება.

ქიმიური რეაქციის მიმდინარეობისას სისტემის მდგომარეობის ფუნქციების ცვლილება ხდება. G ფუნქციის სასრული ცვლილება ჩაიწერება:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (24)$$

□ რეაქციის სტანდარტული იზობარული პოტენციალი ΔG^0 უტოლდება ΔG -ის, როცა გარდაქმნაში მონაწილე ყველა ნივთიერების პარციალური წნევა რჩება 1 ატმოსფეროს ტოლი.

$$\Delta G = -RT \ln K_p \quad (25)$$

- K_p არის რეაქციის წონასწორობის მუდმივა (გამოსახული წონასწორობის პარციალური წნევებით).

ვანტ-ჰოფის იზობარის განტოლება მდგომარეობს შემდეგში:

$$\frac{d \ln K_p}{dT} = \frac{\Delta H_0}{RT^2} \quad (26)$$

2.2 ენანტიომერული ნარეგების დაყოფის თერმოდინამიკური პარამეტრები [6]

გიბს-ჰელმჰოლცის განტოლება:

$$\Delta G^0 = \Delta H^0 + T\Delta S^0 = -RT \ln K \quad (27)$$

წონასწორობის მუდმივა უკავშირდება ქრომატოგრაფიულ პარამეტრებს, შეკავების ფაქტორს (k), და სვეტის ფაზურ თანაფარდობას (ϕ), ანუ სვეტში არსებული სტაციონარული ფაზის შეფარდებას სვეტში არსებული მოძრავ ფაზასთან [14, 15, 16]:

$$k = K\phi \quad (28)$$

ვანტ-ჰოფის განტოლების გამოყენებით შეიძლება აღიწეროს შეკავების ფაქტორის ტემპერატურასთან დამოკიდებულება [14, 15]:

$$\ln k = - \frac{\Delta H_0}{R} \cdot \frac{1}{T} + \frac{\Delta S^0}{R} + \ln \Phi \quad (29)$$

თუ ფორმულის მიხედვით ავაგებთ $\ln k$ -ს $1/T$ -სთან დამოკიდებულების გრაფიკს, მაშინ სტანდარტული მოლური ადსორბციის ენთალპიის ცვლილება გამოითვლება წრფის დახრის კუთხის მიხედვით, ხოლო მოლური ადსორბციის ენტროპიის ცვლილება - ორდინატთა ღერძთან გადაკვეთის მიხედვით.

ენანტიომერების დაყოფისას ადსორბციის თავისუფალი ენერგიის ცვლილება ჩაიწერება, როგორც [14, 17,]:

$$\Delta_{S,R}\Delta G^0 = \Delta_{S,R}\Delta H^0 - T\Delta_{S,R}\Delta S^0 = -RT \ln \frac{K_S}{K_R} \quad (30)$$

ფორმულაში ინდექსები S და R შესაბამისად გამოხატავს მეტად და ნაკლებად შეკავებულ ენანტიომერს. $\Delta_{S,R}\Delta G^0$, სიდიდეზე დაბალ ტემპერატურაზე მეტ გავლენას ახდენს ენთალპიის ცვლილება, ხოლო მაღალ ტემპერატურაზე - ენტროპიის ცვლილება.

ტემპერატურის ზრდისას ნელ-ნელა იზრდება ენტროპიული წილი და რაღაც ტემპერატურაზე, რომელსაც იზოენანტიოსელექტიურ ტემპერატურას უწოდებენ (T_{iso}), ენთალპიური ნაწილი და ენტროპიული ნაწილი ერთმანეთს გაუტოლდება:

$$\Delta_{S,R}\Delta H^0 = T\Delta_{S,R}\Delta S^0 \quad (31)$$

ამ ტემპერატურაზე ადსორბციის თავისუფალი ენერგიის ცვლილება ორივე ენანტიომერისთვის ერთნაირია. მათი სხვაობა ნულის ტოლია.

$$\Delta_{S,R}\Delta G^0 = 0 \quad (32)$$

და ენანტიომერების დაყოფა არ მოხდება. T_{iso} -ზე მაღლა ტემპერატურის მატებით ენანტიომერების ელუირების რიგი იცვლება.

დაყოფის ფაქტორის α -ს მნიშვნელობის გათვალისწინებით ($\alpha = K_S/K_R$), შეიძლება ჩაიწეროს დაყოფის ფაქტორის ლოგარითმის დამოკიდებულება აბსოლუტური ტემპერატურის შერბრუნებულ სიდიდეზე და აგებული გრაფიკიდან გამოითვალოს ადსორბციის ენთალპიის და ადსორბციის ენტროპიის ცვლილებების სხვაობები ენანტიომერებს შორის [14, 17]:

$$\ln \alpha = \frac{\Delta_{S,R}\Delta H^0}{R} \cdot \frac{1}{T} + \frac{\Delta_{S,R}\Delta S^0}{R} \quad (33)$$

3. ექსპერიმენტული ნაწილი

3.1 ექსპერიმენტში გამოყენებული აპარატურა



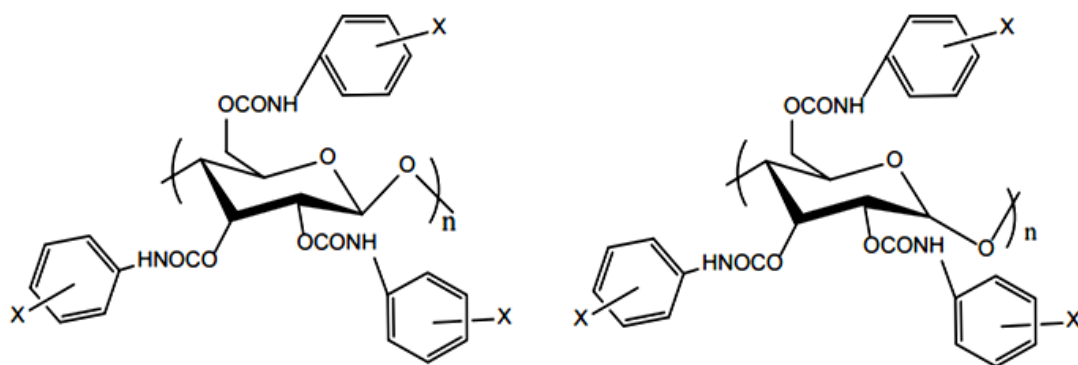
ექსპერიმენტში

გამოყენებული ხელსაწყო იყო Agilent 1200 სერიის მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფი. სისტემა მოიცავს შემდეგ ძირითად ნაწილებს: ტუმბო, ინჟექტორი, თერმოსტატი და ულტრაიისფერი დეტექტორი. ხელსაწყოსთან დაკავშირებული კომპიუტერის საშუალებით ხორციელდება ხელსაწყოს მართვა და შედეგების დამუშავება.

ხელსაწყოსთან დაკავშირებული ტუმბო საშუალებას იძლევა ნაკადის სიჩქარე განვითარდეს 5 მლ/წთ-მდე და 400 ბარ წნევამდე. ინჟექტორში თავსდება ორი ვიალების თარო, ჯამში $6 \times 9 \times 2 = 96$ ვიალით; ინჟექტორების მოცულობა 100 მკლ-მდეა; თერმოსტატის სამუშაო დიაპაზონი - 5 °C-დან 100 °C-მდე. დეტექტორის სამუშაო დიაპაზონი 190-600 ნმ ანუ მოიცავს ულტრაიისფერ უბანს და ხილული უბნის ნაწილს. კომპიუტერული სისტემის მეშვეობით, Agilent ChemStation for LC & LC/MS Systems პროგრამის დახმარებით ხდება ხელსაწყოს მართვა და შედეგების დამუშავება.

3.2 სტაციონალური ფაზა

პოლისაქარიდული სტაციონარული ფაზები ფართოდ გამოყენებული და ეფექტური საშუალებაა ქირალური ნარევების დასაყოფად. ძირითადად გამოიყენება ხაზოვანი პოლიმერების - ცელულოზასა და ამილოზას ნაწარმები. მათ შორის მეტად მნიშვნელოვანია ფენილკარბამატური წარმოებულები.



ცელულოზას ფენილკარბამატური წარმოებული

ამილოზას ფენილკარბამატური წარმოებული

ჩვენს მიერ ექსპერიმენტში გამოყენებული სტაციონალური ფაზა იყო ამილოზას ფენილკარბამატური წარმოებული.

- Sp108-1-3u-1 100g scale Coated 87871 250x4.6
- iSp1081-3 60g scale final 87853 250x4.6
- Chiralpak IG



დაფენილი

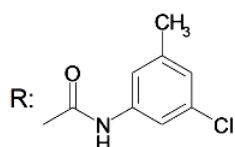
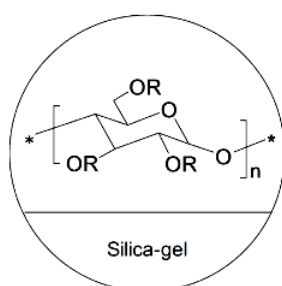


იმობილიზებული

სტაციონარული ფაზა შეიძლება დაფენილი იყოს სილიკაგელის ზედაპირზე ან იყოს კოვალენტურად ბმული, ანუ იმობილიზებული. ექსპერიმენტები აჩვენებს, რომ დაფენილი სვეტები დაყოფის თვალსაზრისით უპირატესობას ამჟღავნებენ. თავისი დადებითი მხარეები აქვს იმობილიზებული სვეტების გამოყენებასაც, კერძოდ ის უფრო სტაბილურია როგორც ნორმალურფაზიან, ასევე შებრუნებულფაზიან ქრომატოგრაფიაში, შესაბამისად ისეთი გამხსნელების გამოყენება არის შესაძლებელი, რომლების დაფენილ ანალოგებზე გამოყენება შეუძლებელია, მათი ამ გამხსნელში არასტაბილურობის გამო. ეს ზრდის კოვალენტურად ბმული სვეტების გამოყენების არეალს. ასევე დაფენილთან შედარებით ადვილია სვეტის რეგენერაცია.

ჩვენ მიერ გამოყენებული ქირალური სელექტორი იყო ამილოზას ფენილკარბამატური წარმოებული, რომელსაც მეტა მდგომარეობაში ჩანაცვლებული აქვს ქლორის ატომი და მეთილის ჯგუფი, ანუ: ამილოზა ტრის-(3-ქლორ-5-მეთილფენილკარბამატი), როგორც სილიკაგელზე დაფენილი სახით, ასევე კოვალენტურად ბმული სახით.

ჩვენ მიერ გამოყენებული იმობილიზებული სვეტებია iSp10B1-3 60g scale final 87853 250x4.6. მათი კომერციული ანალოგი არის ამერიკული კომპანია Phenomenex-ის (Torrance, CA, USA) სვეტი Lux i-Amylose-3 და Chiralpak IG. Chiralpak IG-ის იაპონური კომპანია Daicel-ი აწარმოებს და მისი დამზადების ტექნოლოგიური დეტალები ჩვეთვის უცნობია, ხოლო Phenomenex-ის სვეტებში იმობილიზაცია ხდება მასალის ფოტოქიმიური დამუშავებით.

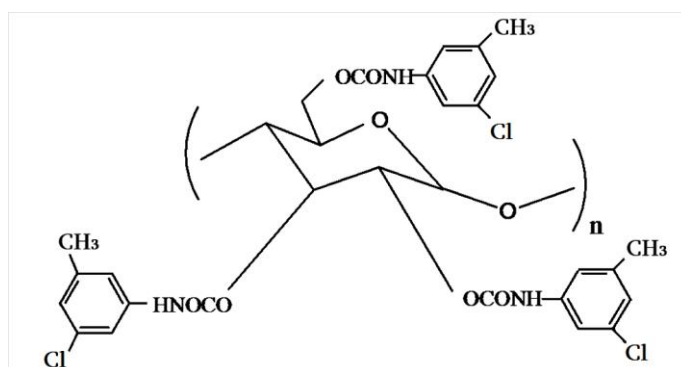


სვეტის ზომა: 250 x 4.6 მმ

ნაწილაკების ზომა: 5 მკმ

რაც შეეხება დაფენილ ანალოგს, ამ შემთხვევაში პოლისაქარიდული მასალა დაფენილია სილიკაგელზე. ის ახალი, ჯერ კიდევ არაკომერციალიზებული სვეტია, : Sp10B-1-3u-1 100g scale Coated 87871 250x4.6. მისი სიგრძე 25 სმ-იანია (250x4.6 მმ), ჩატვირთული ნაწილაკების ზომა კი 3 მკმ-ია.

ამილოზა ტრის-(3-ქლორ-5-მეთილფენილკარბამატი)



3.3 მოძრავი ფაზა

ჩვენ ექსპერიმენტში მოძრავი ფაზად გამოვიყენეთ ნ. ჰექსანის ნარევი პოლარულ ორგანულ მოდიფიკატორებთან ერთად. როდესაც მოძრავი ფაზა შეიცავს მხოლოდ ალიფატურ ნახშირწყალბადებს, მაშინ პოლარული ნიმუშების მოლეკულების გამოძევება ადსორბენტის აქტიური ადგილებიდან რთულდება და ნივთიერებების ელუირება ძალიან გვიან ხდება. ამიტომ მას დავამატეთ პოლარულ მოდიფიკატორები სპირტების სახით: ეთანოლი და იზოპროპანოლი, სხვადასხვა თანაფარდობით. გამოვიყენეთ აგრეთვე მჟავა დანამატი - ჭიანჭველამჟავა, მოძრავ ფაზას მთელი მოცულობის 0.1%-ის ოდენობით. საერთოდ, მიიჩნევა რომ მჟავა ან ფუძე დანამატების დამატება მოძრავ ფაზაში აუმჯობესებენ დაყოფას, შესაბამისად, მჟავა ბუნებისა და ფუძე ბუნების ნაერთებისთვის.

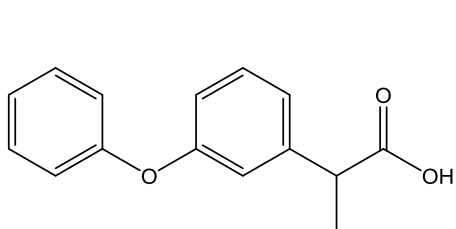
3.4 გაანალიზებული ნივთიერებები

სკრინინგი ჩატარდა 28 ნივთიერებაზე, რომელთა შორისაა არილპროპიონის მჟავას, ბარბიტურის მჟავას და კუმარინის ნაწარმები. არილპროპიონის მჟავას ზოგიერთი ნაწარმი გამოიყენება, როგორც არასტეროიდული, ანთების საწინააღმდეგო საშუალება, იყენებენ როგორც ტკივილგამაყუჩებელს, ასევე შეშუპების, ართრიტისგან გამოწვეული ქსოვილების დაზიანების სამკურნალოდ. ანალგეზიური და ანთების საწინააღმდეგო მოქმედება განაპირობებს მათ სიცხის დამწვევ მოქმედებასაც.

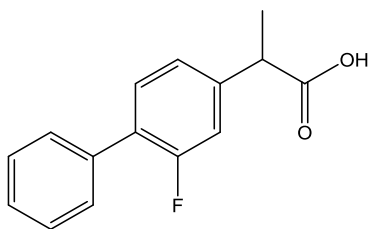
α -მდგომარეობაში მეთილის ჯგუფის შეყვანა აძლიერებს მათ პრეპარატულ აქტიურობას და ამცირებს ტოქსიკურობას. სამკურნალო პროფენების უმრავლესობა რაცემატების სახით გამოიყენება, გარდა ნაპროქსენისა. ორგანიზმში ზოგიერთი მათგანი (მაგალითად იბუპროფენი, განიცდის მეტაბოლურ ინვერსიას არააქტიური R-ფორმიდან აქტიურ S-ენანტიომერში. რაც შეეხება ფარმაკოკინეტიკას, პლაზმაში მაქსიმალური მნიშვნელობა მიიღწევა 1-2 საათში (ნაპროქსენისა და კეტოპროფენის შემთხვევაში უფრო გვიან), ხოლო ნახევრად დაშლის პერიოდი 4 საათზე ნაკლები აქვთ.

ჩვენ სულ გავანალიზეთ 28 ნივთიერება, რომელთაგანაც დეტალური კვლევა გავაგრძელებთ ორ მათგანზე - ფენოპროფენსა და ნაპროქსენზე.

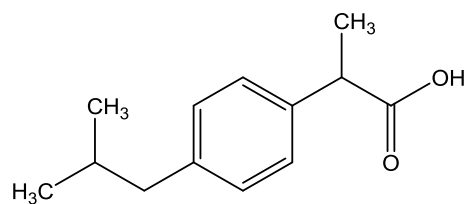
განალიზებული ნივთიერებები



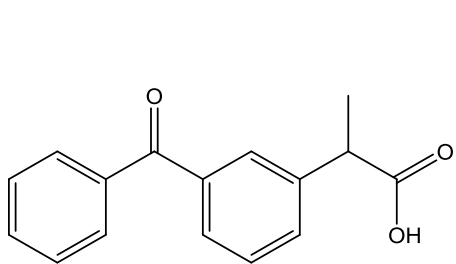
ფენპროფენი



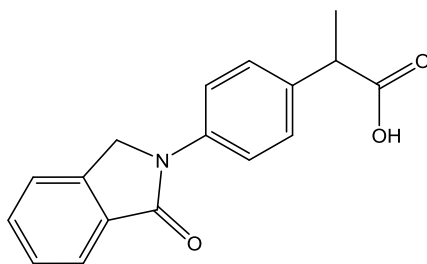
ფლურბიპროფენი



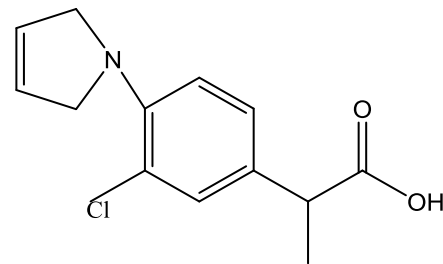
იბუპროფენი



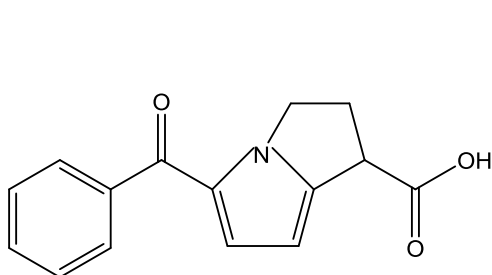
კეტპროფენი



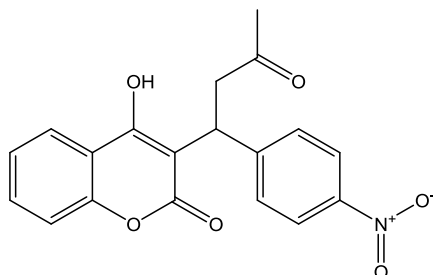
ინდოპროფენი



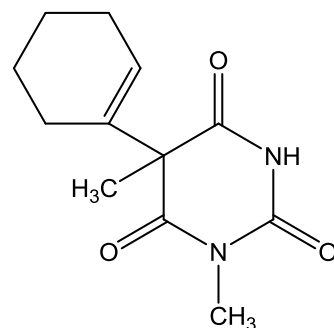
პირპროფენი



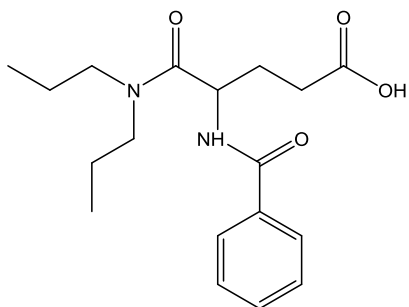
კეტოროლაკი



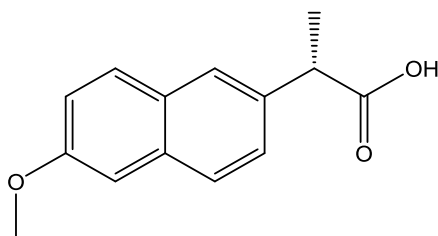
აცენოკუმარინი



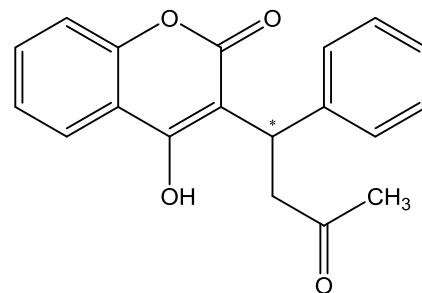
ჰექსობარბიტალი



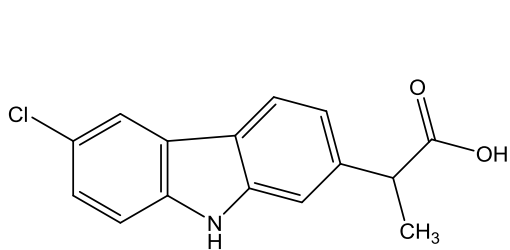
პროგლუმიდი



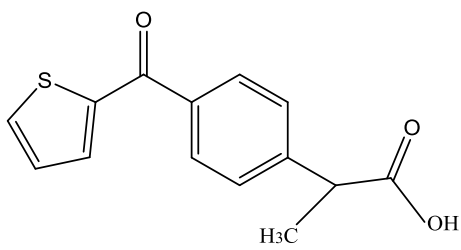
ნაპროქსენი



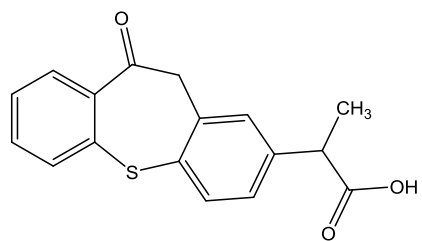
ვარგარინი



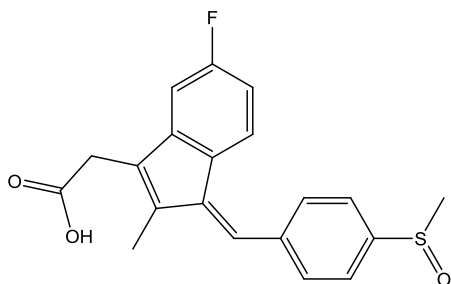
კარპროფენი



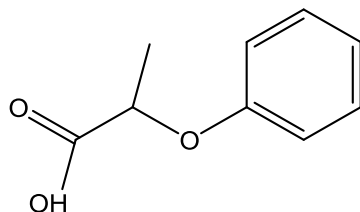
სურპროფენი



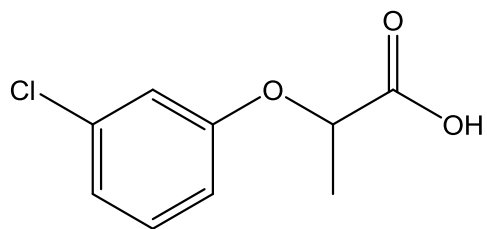
ზალტოპროფენი



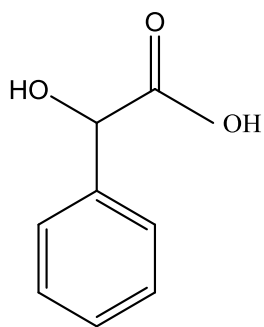
სულინდაკი



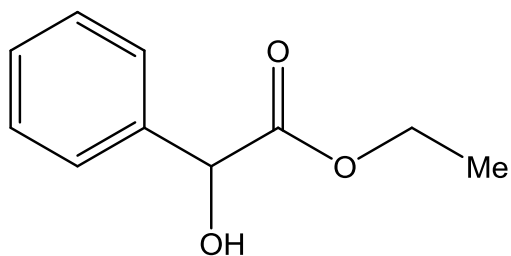
2-ფენოქსიპროპიონის მჟავა



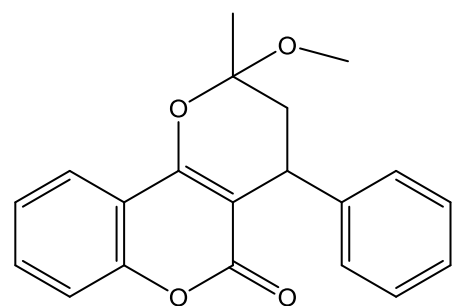
2-(3-ქლორფენოქსი) - პროპიონის
მჟავა



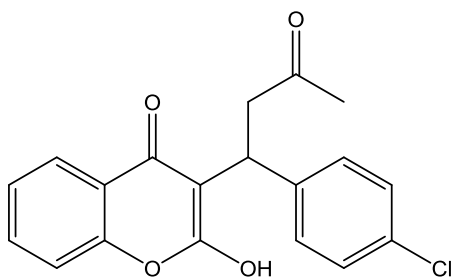
ნაპროქსენი



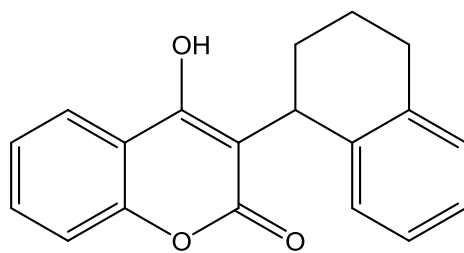
ნაპროქსენის ეთილის ესტერი



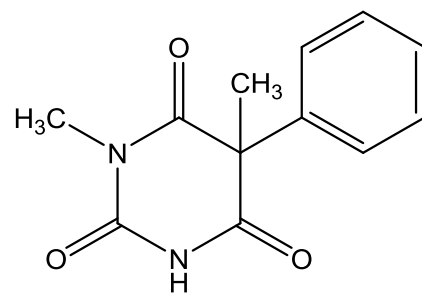
პიროკსიკამი



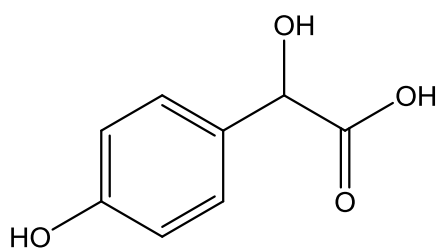
კლონაზეპი



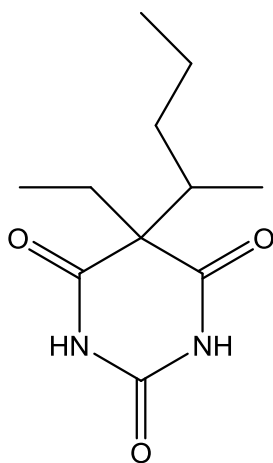
კლონაზეპი



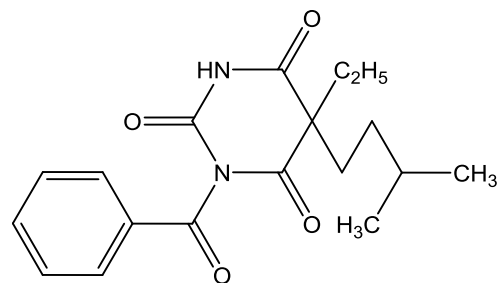
კლონაზეპი



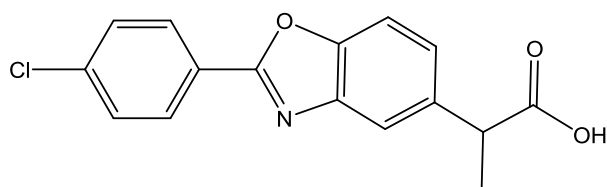
4-ჰიდროქსი ნუშის მჟავა



ნემბუტალი



ბენზოზამილი



ბენოქსაპროფენი

4. კვლევის შედეგები და მათი განსჯა

4.1 ანალიზის პირობები

გამოყენებული ქრომატოგრაფიული სვეტები:

- Sp10B-1-3u-1 100g scale Coated 87871 250x4.6
- iSp10B1-3 60g scale final 87853 250x4.6
- Chiralpak IG

მოძრავი ფაზა:

- | | |
|--------------------------------|----------------------------------|
| □ HEX/IPA/FA 80/20/0.1 2ml/min | □ HEX/EtOH/FA 80/20/0.1 2ml/min |
| □ HEX/IPA/FA 85/15/0.1 2ml/min | □ HEX/EtOH /FA 85/15/0.1 2ml/min |
| □ HEX/IPA/FA 95/5/0.1 2ml/min | □ HEX/EtOH /FA 95/5/0.1 2ml/min |
| □ HEX/IPA/FA 97/3/0.1 2ml/min | □ HEX/EtOH /FA 97/3/0.1 2ml/min |

ტემპერატურა:

- 5-75 °C, ბიჯით - 5°C და 75 °C-ის შემდეგ ტემპერატურის დადმავალი მიმართულებით ისევ 5°C -მდე.

ნაკადის სიჩქარე:

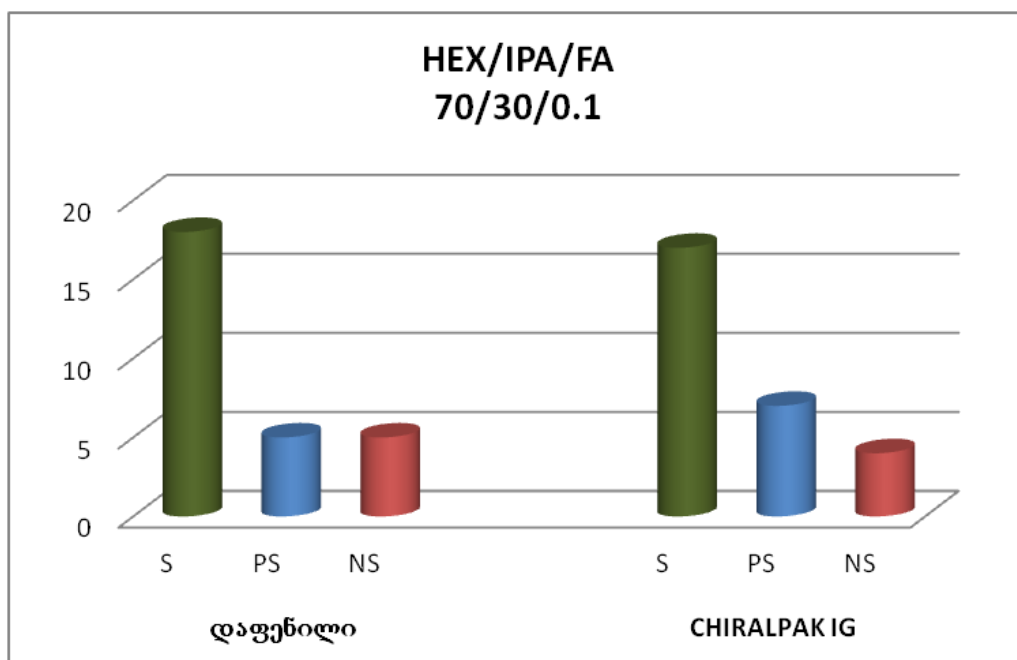
- სკრინინგის შემთხვევაში 1 მლ/წთ, ხოლო ტემპერატურული კვლევის დროს - 2 მლ/წთ.

დეტექტორის ტალღის სიგრძე:

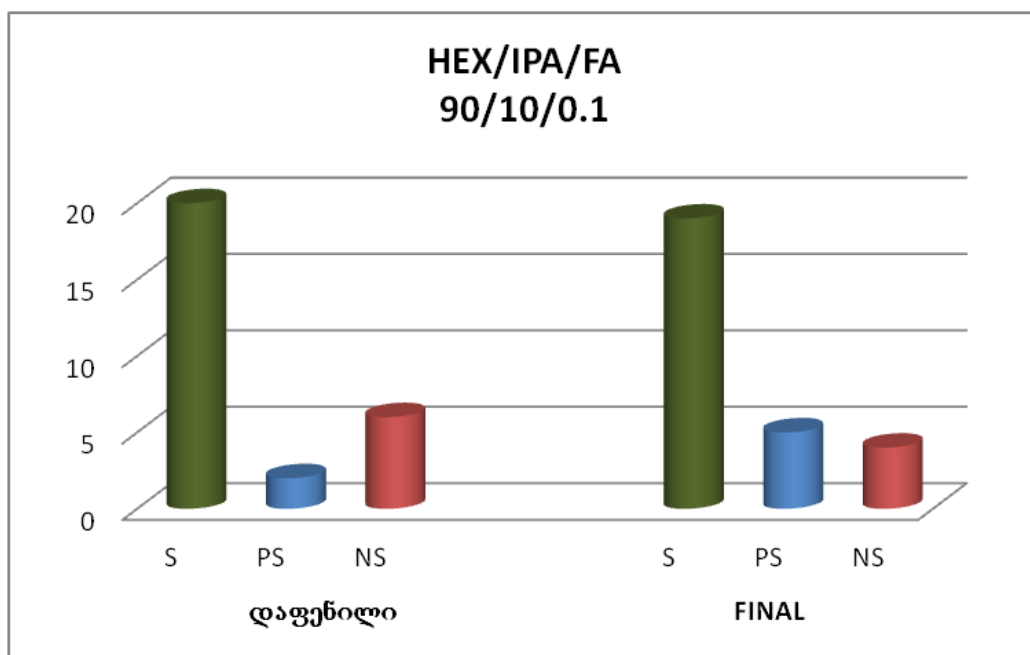
- 220 ნმ

4.2 სკრინინგი

ტემპერატურული კვლევის დაწყებამდე ჩატარდა ნივთიერებათა სკრინინგი. 28 სუსტი მჟავა ბუნების ნივთიერებაზე. ანალიზი ჩატარდა CHIRALPAK IG და დაფენილ სვეტზე მოძრავ ფაზად ჰექსანი/იზოპროპანოლი ნარევის გამოყენებით, თანაფარდობით 70/30%, (დიაგრამა 1) რომელსაც დამატებული ჰქონდა ჭიანჭველამჟავა მთლიანი ფაზის მოცულობის 0.1%-ით. ანალიზი ჩავატარეთ 20°C-ზე. ანალოგიურ პირობებში მოძრავ ფაზად ჰექსანი/იზოპროპანოლი + ჭიანჭველამჟავას გამოყენებით, თანაფარდობით 90/10/ + 0,1%, სკრინინგი ჩავატარეთ ახალ იმობილიზებული და დაფენილი სვეტებისთვისაც. ნივთიერებების მცირე ნაწილისთვის ეს ანალიზი ჩატარდა CHIRALPAK IG - ის სვეტზეც. (დიაგრამა 2). იზოპროპანოლის მოცულობითი წილის შემცირებამ 10%-მდე ზოგ შემთხვევაში გააუმჯობესა დაყოფა, ზოგჯერ კი გავლენა ვერ მოახდინა. ჩატარებული ანალიზები მეტად საინტერესო აღმოჩნდა ორი ნივთიერებისთვის და სწორედ ეს ნივთიერებები შეირჩა შემდგომში საანალიზოდ.



დიაგრამა 1



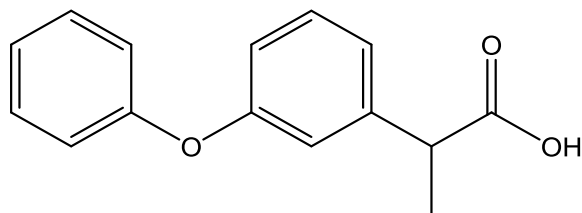
დიაგრამა 2

4.3 ტემპერატურული ანალიზი

პირველ რიგში უნდა აღინიშნოს, რომ ჩვენი კვლევის უმთავრეს მიზანს სვეტების Chiralpak IG-ის, ახალი იმობილიზებული სვეტის (iSp1081-3 60g scale final 87853 250x4.6) და მისი დაფენილი ანალოგის შედარება წარმოადგენდა. ამასთან პირველი ორი მათგანი იმობილიზებული სვეტებია, რაც შეეხება დაფენილ სვეტს ის არაკომერციულია. ამ სვეტების ქიმიური შედგენილობა ერთი და იგივეა ((ამილოზა ტრის(3-ქლორო-5-მეთილფენილკარბამატი)). აღსანიშნავია, რომ დაფენის პროცესი შედარებით მარტივია და არ საჭიროებს ქირალური სელექტორის ან სარჩულის ზედაპირის წინასწარ აქტივაციას, ასევე ადვილია ქირალური სელექტორის შემცველობის კონტროლი და პოლისაქარიდის ნაწარმები ინარჩუნებენ მოქნილობას. თუმცა ამ მეთოდით მომზადებული ქირალური სტაციონალური ფაზების მთავარი ნაკლი შეზღუდული სტაბილურობაა გამხსნელის მიმართ.

განვიხილოთ, ჩვენ მიერ კვლევისთვის შერჩეული თითოეული ნივთიერება ცალ-ცალკე.

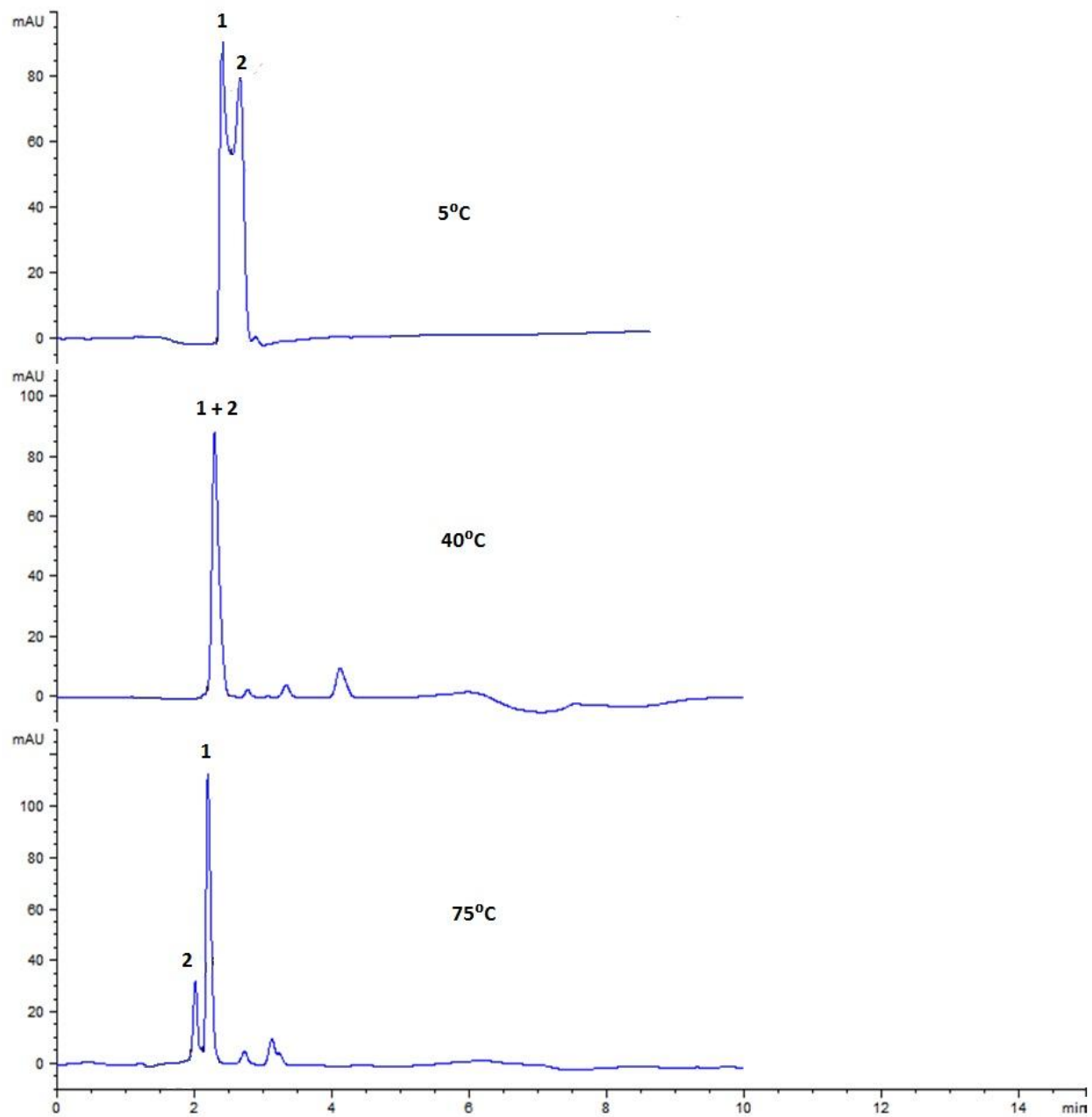
4.3.1 ფენოპროფენი



2-(3-ფენოქსიფენილ) პროპიონის მჟავა

ფენოპროფენის ნიმუშის დასამზადებლად ჩვენ რაციმატიდან შევავროვეთ თითოეული ენანტიომერი ცალ-ცალკე (სვეტი; ამილოზა-1. მოძრავი ფაზა: ჰექსანი/იზოპროპანოლი 90/10% + 0.1% ჭიანჭველამჟავა, ტემპერატურა - 10°C; ნაკადის სიჩქარე - 2 მლ/წთ) და შემდეგ დავამზადეთ მონიშნული ნიმუში, რომელშიც ჭარბად აღებული იყო პირველი პიკი.

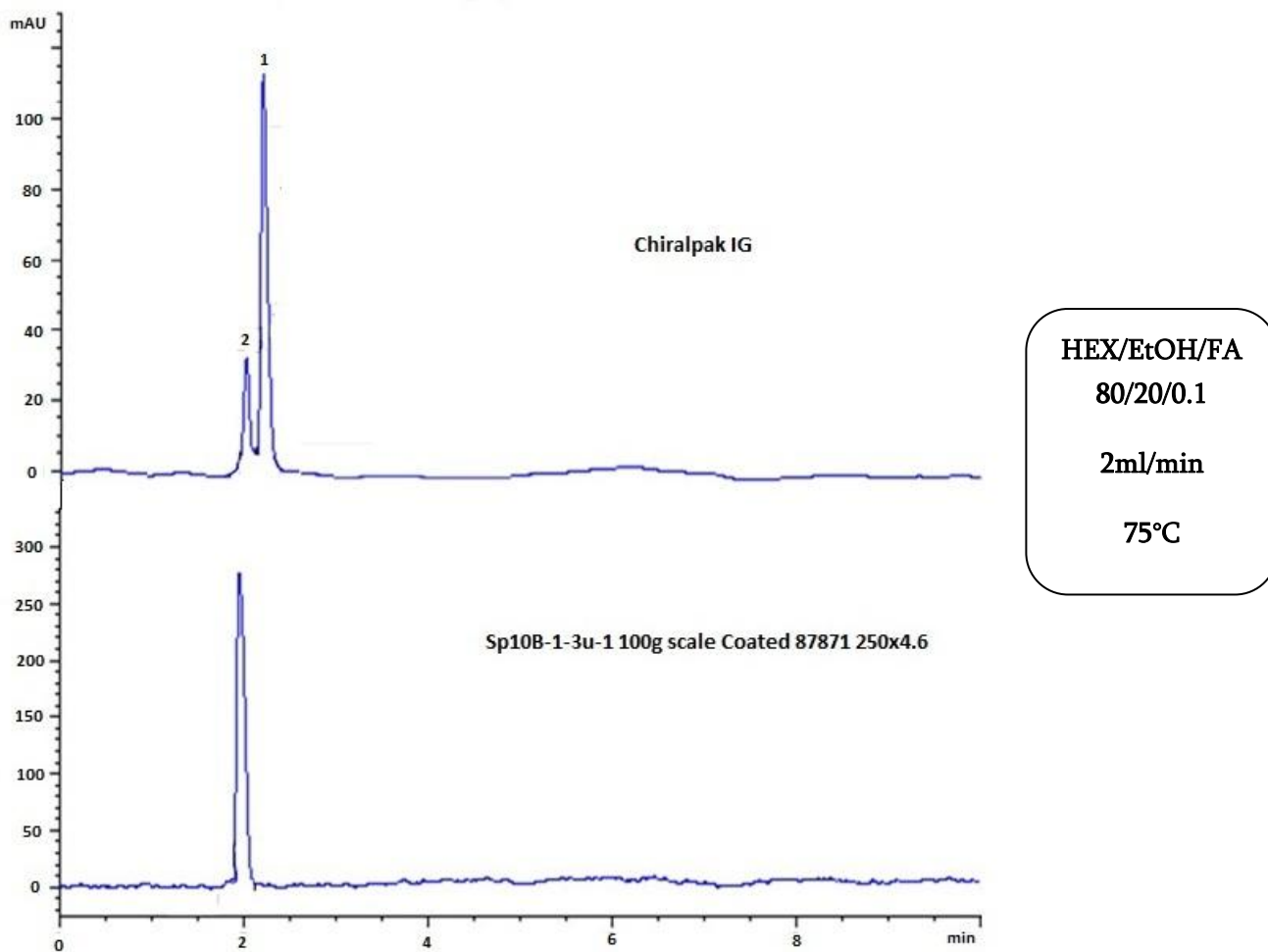
მოძრავ ფაზად ჰექსანის, იზოპროპანოლისა და ჭიანჭველამჟავას გამოყენების დროს, თითქმის ნებისმიერ თანაფარდობაზე შეიმჩნევა დაყოფა, რაც აუცილებელი პირობაა თერმოდინამიკური პარამეტრების დასახასიათებლად. ჰექსანის, ეთანოლის და ჭიანჭველამჟავას გამხსნელთა ნარევი ნაკლებ საინტერესო აღმოჩნდა მოცემული ნივთიერებისათვის. დაყოფა მოხდა მხოლოდ ერთ თანაფარდობასა და ერთ სვეტზე. Chiralpak IG-ზე გამხსნელის HEX/ETOH + FA 80/20 + 0.1%-ის თანაფარდობაზე, არათუ დაიყო ნივთიერება, არამედ ელუირების რიგიც შებრუნდა (75 °C-ზე) და შესაბამისად ჯერ მეორე ენანტიომერი ელუირდა, ხოლო შემდეგ პირველი (ჩვეულებრივ კი სვეტს პირველად პირველი ენანტიომერი ტოვებდა) (ნახ. 1).



5b. 1

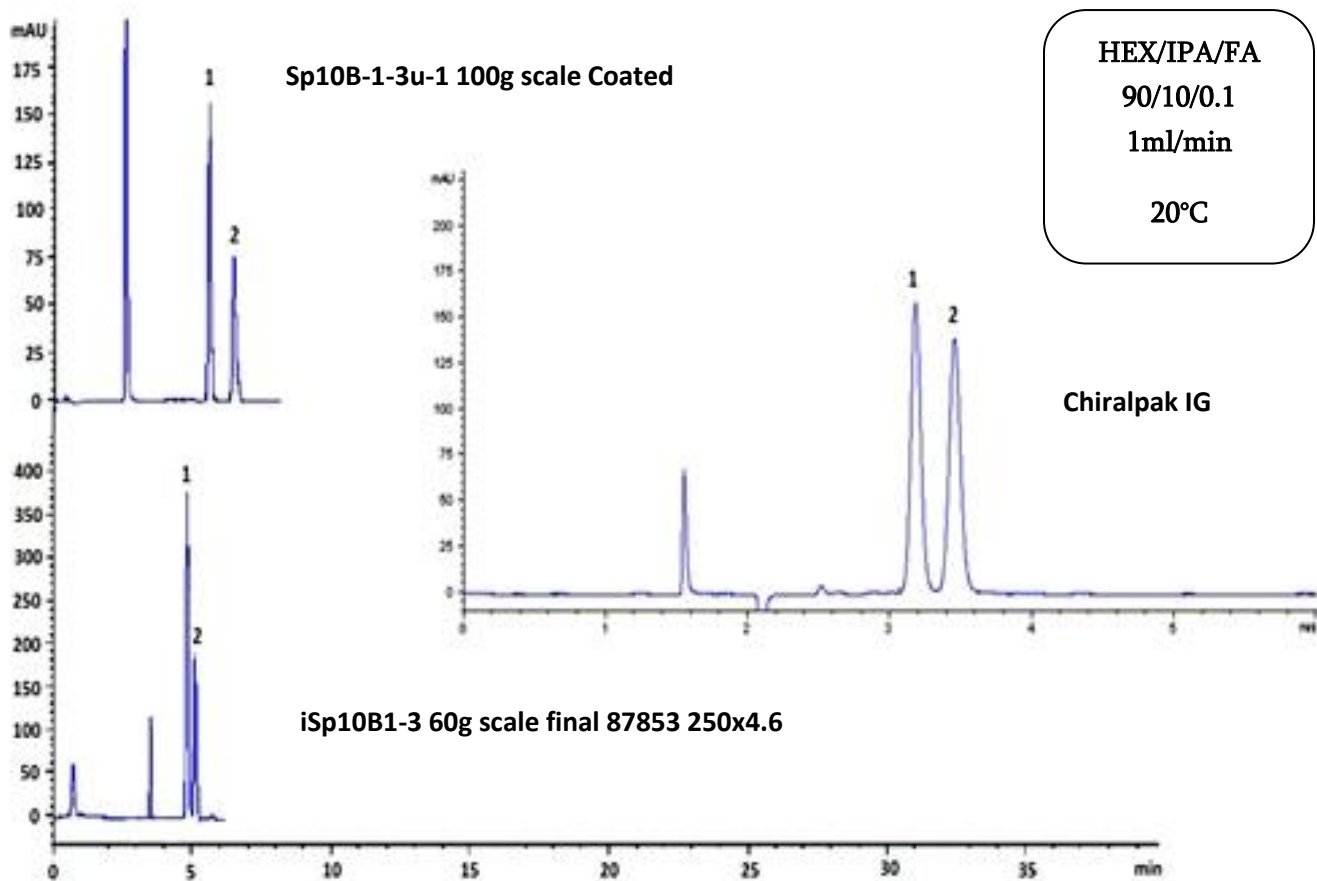
Chiralpak IG
HEX/ETOH/FA 80/20/0.1
2ml/min

დაფენილ სვეტზე კი აღნიშნული ნივთიერება საერთოდ არ დაიყო (ნახ. 2). აღსანიშნავია ის რომ Chiralpak IG-ის სვეტის გამოყენების შემთხვევაში, დაბალ ტემპერატურაზე დაყოფა ენთალპიურად არის მართული, ხოლო ელუირების რიგის ცვლილების შემდეგ, დაყოფას ენტროპიული კონტროლი აქვს.



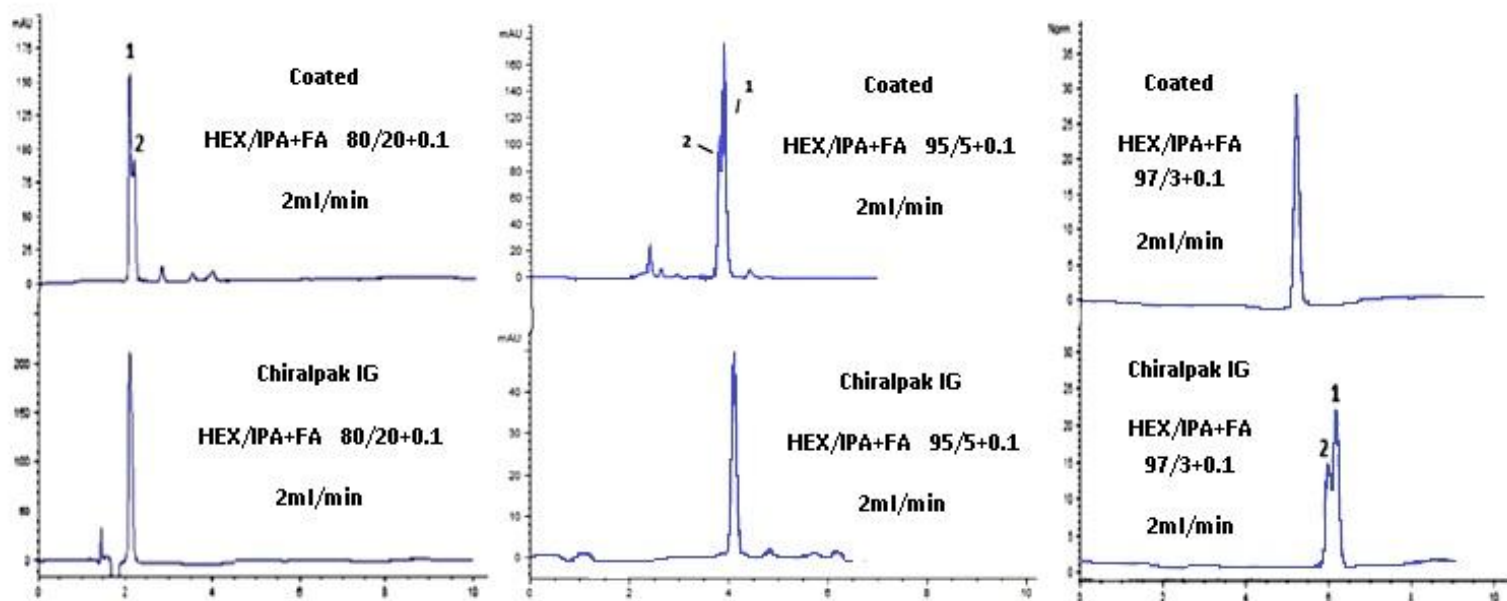
ნახ. 2

ექსპერიმენტის მსვლელობისას ჰექსანის, იზოპროპანოლისა და ჭიანჭველამჟავას ნარევის ნებისმიერ თანაფარდობაზე სვეტს პირველი ტოვებდა მეტი კონცენტრაციის სტერეოიზომერის პიკი და შემდეგ გამოდიოდა მეორე ენანტიომერი (ნახ. 3). ტემპერატურის ზრდასთან ერთად გვქონდა კოელუირებისა და რიგის შებრუნების შემთხვევები.



ნახ. 3

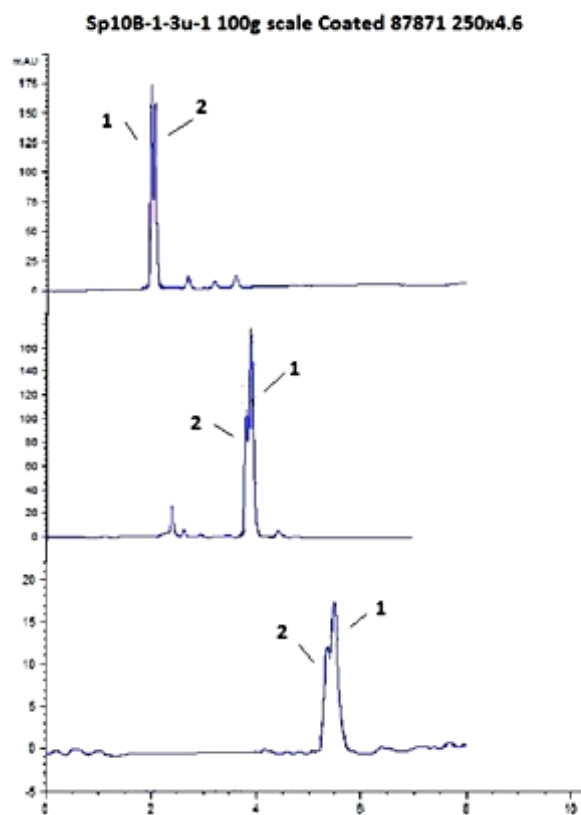
მოდრაჟი ფაზად HEX/IPA/FA 80/20/0.1% ის თანაფარდობით გამოყენებისას ერთსა და იმავე პირობებში (კერძოდ 65 °C - ზე) ფენოპროფენი დაიყო დაფენილ სვეტზე, ხოლო Chiralpak IG-ზე არ დაიყო და ვხედავთ ერთ პიკს, იზოპროპანოლის წილის შემცირებით 5 %- მდე მივიღეთ საპირისპირო შედეგი, Chiralpak IG-ზე ფენოპროფენი კვლავ არ დაიყო, ხოლო დაფენილ სვეტზე კი ელუირების რიგი შებრუნდა და ჯერ მცირე კონცენტრაციის ენანტიომერი ელუირდა, ხოლო შემდეგ მაღალი კონცენტრაციის ენანტიომერი. იზოპროპანოლის წილის კიდევ უფრო შემცირებით 3 % - მდე დაფენილ სვეტზე ფენოპროფენი საერთო არ დაიყო, განსხვავებით წინა შემთხვევისგან, როდესაც პოლარული კომპონენტის წილი უფრო მაღალი იყო (ნახ. 4).



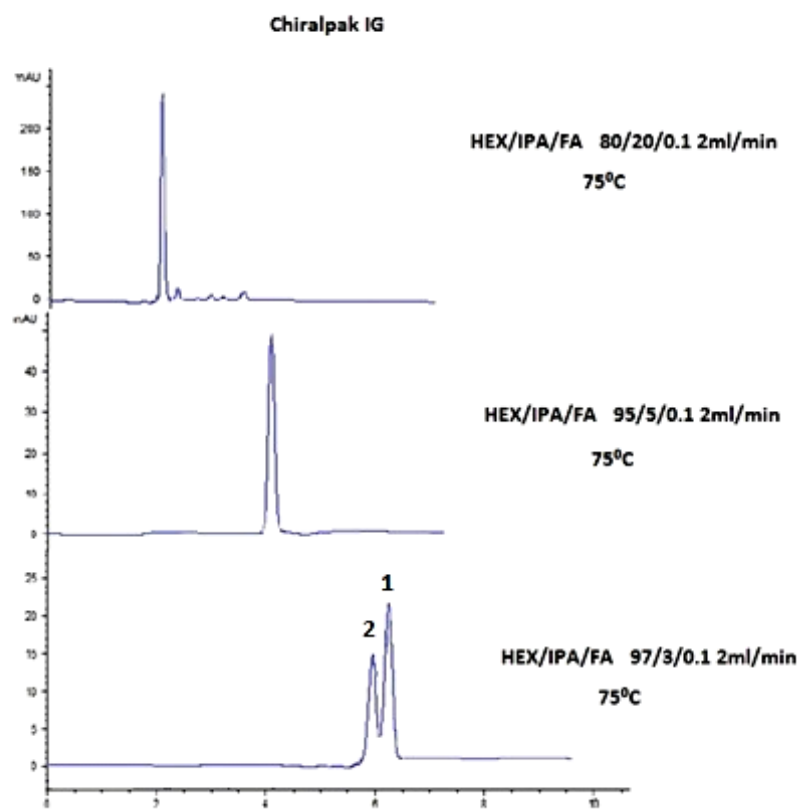
ნახ. 4

ამდენად, მოძრავი ფაზის კომპონენტების თანაფარდობის ცვლილებასთან ერთად შეიცვალა ენანტიომერების გამოსვლის რიგი, კერძოდ როდესაც გამხსნელში პოლარული კომპონენტის წილი შევამცირეთ, ერთი და იგივე პირობებში ელუირების რიგი შეიცვალა დაფენილ სვეტზე. გამხსნელში იზოპროპანოლის მაქსიმალური კონცენტრაციის დროს (20%) ფენოპროფენი დაიყო დაფენილ სვეტზე, ჩვეულებრივ ჯერ პირველი, ხოლო შემდეგ მეორე ენანტიომერი ელუირდა (ნახ. 5).

განსხვავებული სურათი არის Chiralpak IG - ის სვეტისთვის. ამ შემთხვევაში ენანტიომერების დაყოფა მოხდა მხოლოდ პოლარული კომპონენტის მინიმალური კონცენტრაციის მქონე ფაზაზე. დანარჩენ შემთხვევაში ადგილი აქვს კოელურიებას (ნახ. 6).

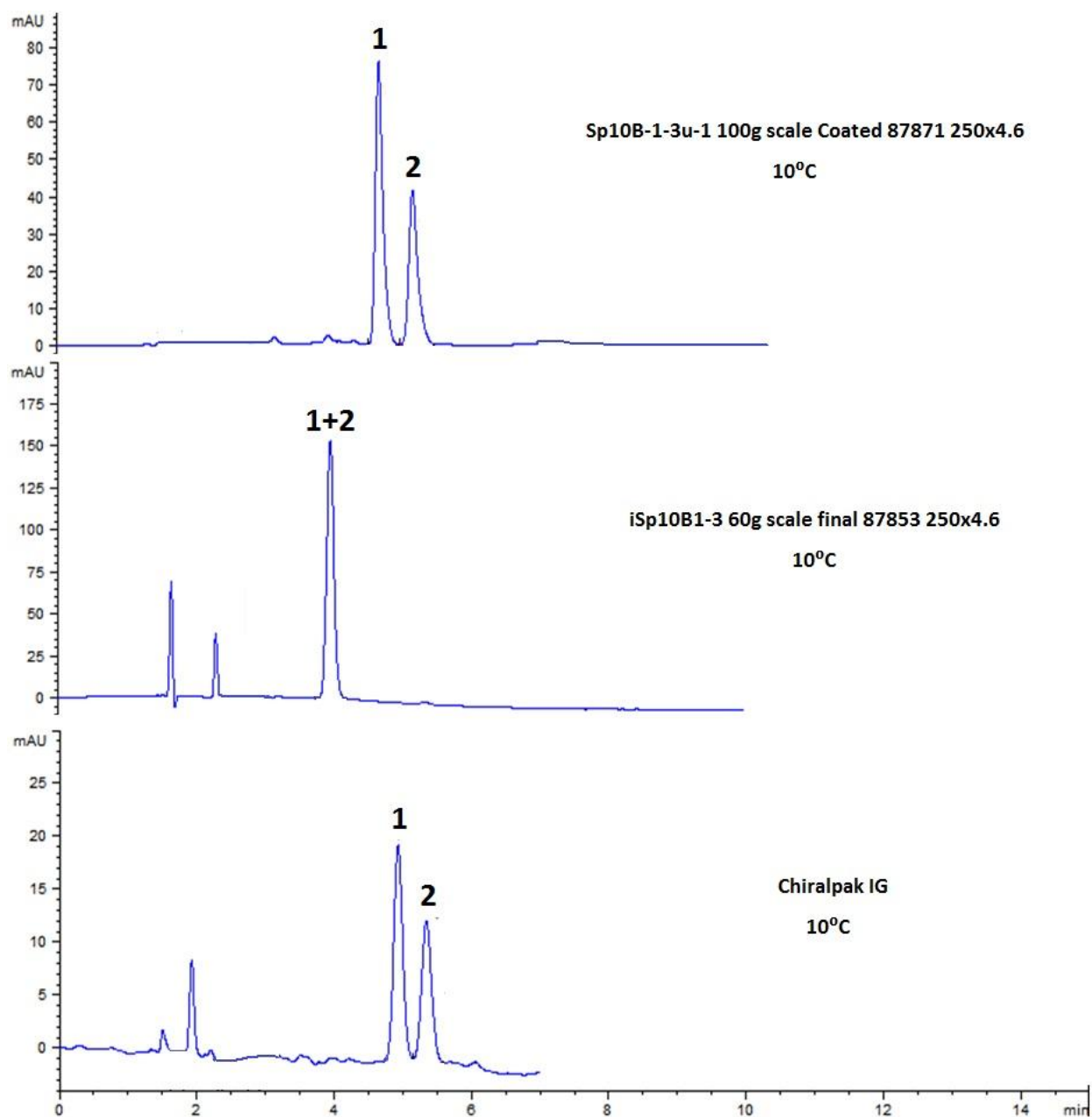


ნახ. 5



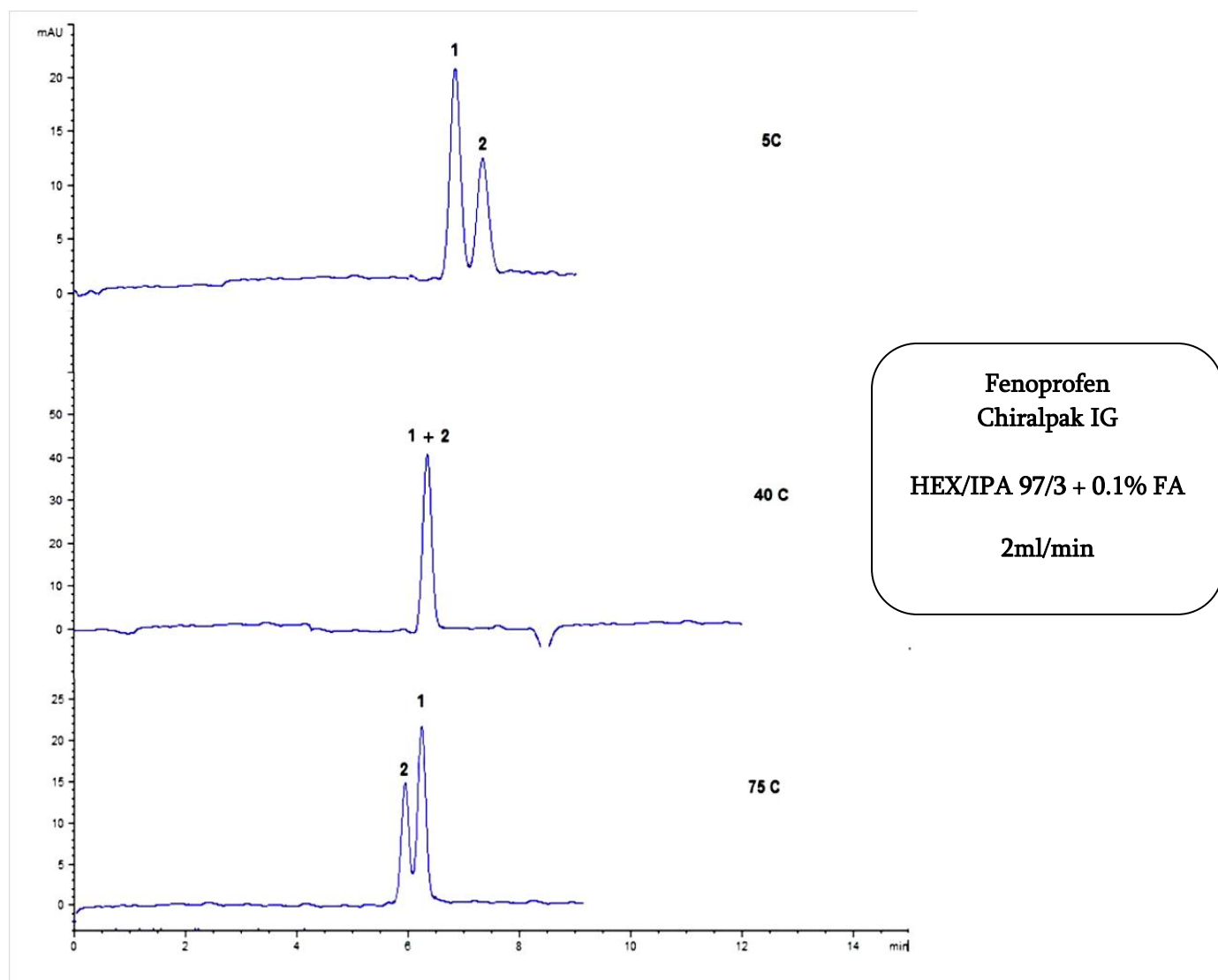
ნახ. 6

ჰექსანი იზოპროპანოლის 95/5 + 0,1 % FA თანაფარდობის დროს ფენოპროფენი არ დაიყო მხოლოდ ახალი იმობილიზებული სვეტის შემთხვევაში (ნახ. 7).



ნახ. 7

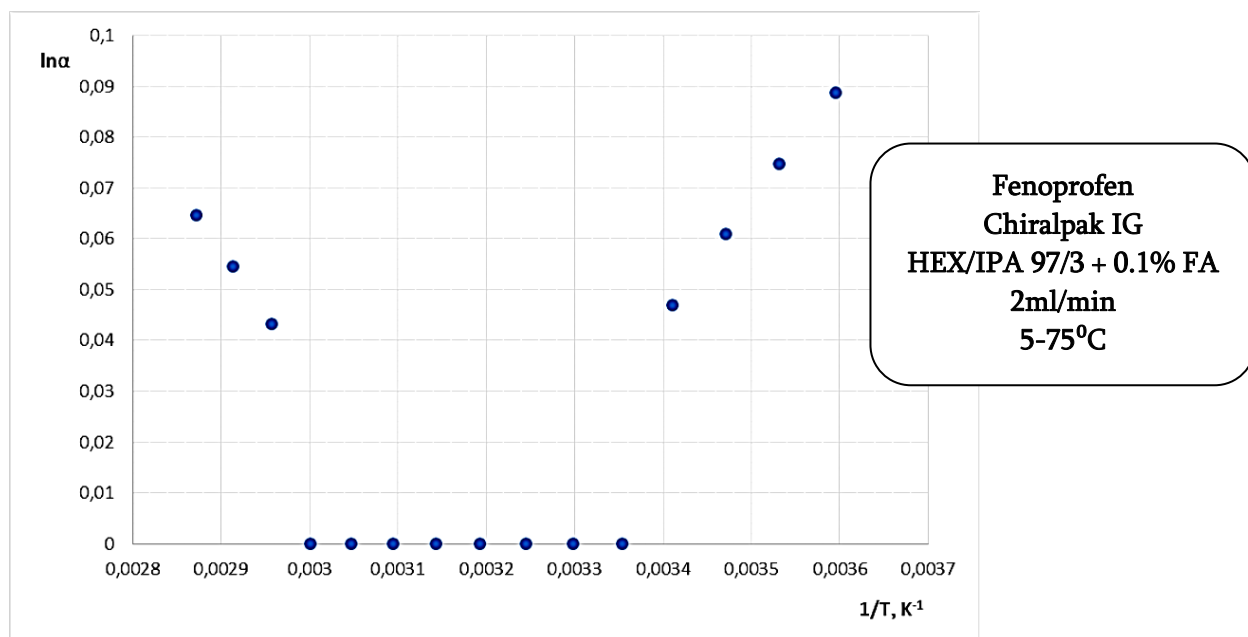
საინტერესო შემთხვევა არის ენანტიომერების რიგის ცვლილება Chiralpak IG-ის სვეტზე ჰექსანი/იზოპროპანოლი + ჰიანჭველა მჟავას მოძრავ ფაზაზე, თანაფარდობით 97/3+ 0.1% (ნახ. 8).



ნახ. 8

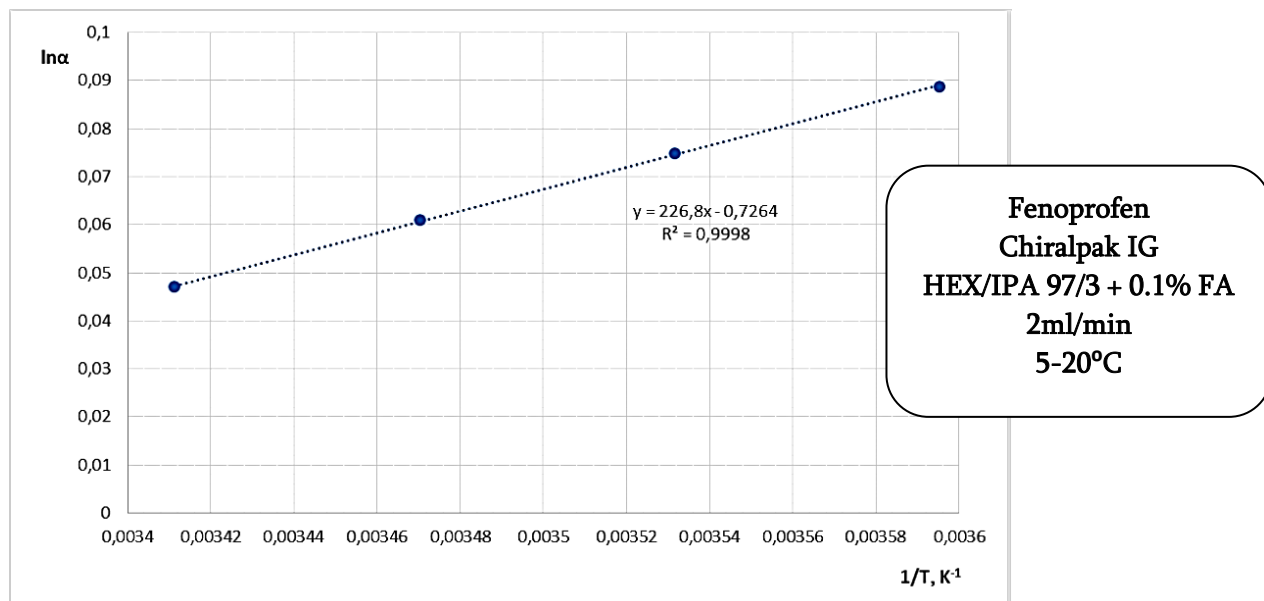
ამ შემთხვევაში თერმოდინამიკური პარამეტრების დათვლა ვახდენთ შემდეგნაირად:

1. ავგოთ დაყოფის ფაქტორის ლოგარითმის დამოკიდებულების გრაფიკი აბსოლუტური ტემპერატურის შებრუნებულ სიდიდესთან;



გრაფიკი 1

2. ამოვარჩიოთ წრფივი მონაკვეთი



გრაფიკი 2

3. დავითვალოთ თერმოდინამიკური პარამეტრები:

$$\ln \alpha = \frac{\Delta_{S,R} \Delta H^0}{R} \cdot \frac{1}{T} + \frac{\Delta_{S,R} \Delta S^0}{R}$$

$$y = 226.8x - 0.7264$$

წრფის განტოლების თანახმად:

$$y = kx + l$$

$$y = \ln \alpha, \quad x = \frac{1}{T}, \quad k = - \frac{\Delta_{S,R} \Delta H^0}{R}, \quad l = \frac{\Delta_{S,R} \Delta S^0}{R}$$

რადგან,

$$R = 8.3144598 \frac{J}{mol \times K}$$

$$\Delta_{S,R} \Delta H^0 = - (226.8 \times 8.3144598 \approx -1885.72 J \times mol^{-1})$$

$$\Delta_{S,R} \Delta S^0 = - (0.7264 \times 8.3144598 \approx -6.04 J \times mol^{-1} K^{-1})$$

4. ვიპოვოთ რეალურ პიკების დამთხვევის წერტილთან უახლოესი:

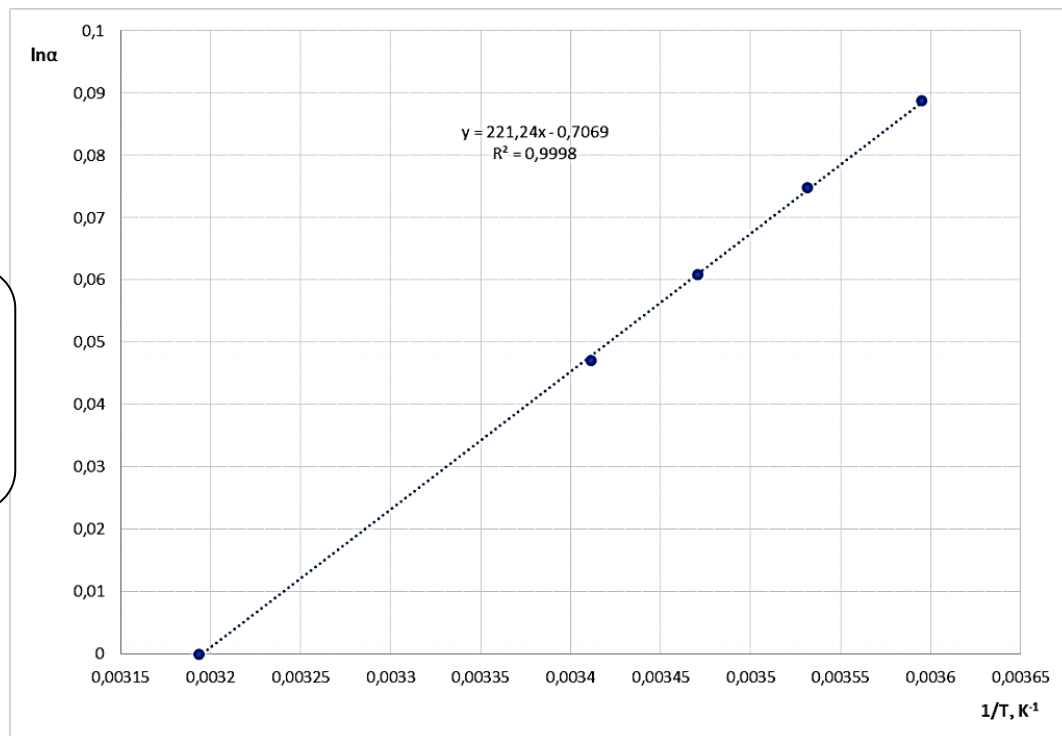
$$T_{iso} = \frac{\Delta_{S,R} \Delta H^0}{\Delta_{S,R} \Delta S^0}$$

$$T_{iso} = \frac{-1885.72}{-6.04} \approx 312.40 K$$

$$t_{iso} = T_{iso} - 273.15 = 312.40 - 273.15 = 39.25 ^\circ C$$

5. ავადგოტ გრაფიკი 40 °C წერტილის გათვალისწინებით:

Fenoprofen
Chiralpak IG
HEX/IPA 97/3 + 0.1% FA
2ml/min
5-20°C, 40°C

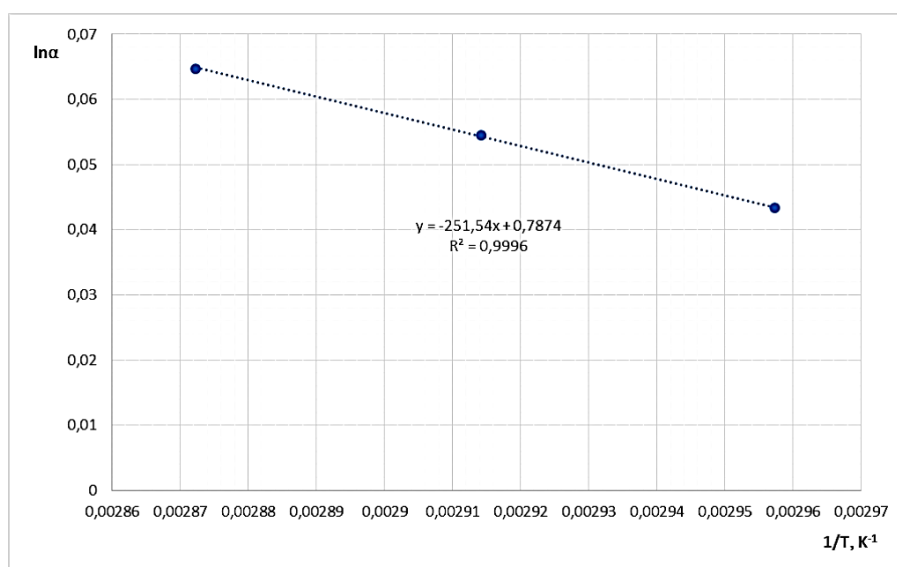


გრაფიკი 3

$$\Delta S, R\Delta H^0 = -1839.16 \text{ J} \times \text{mol}^{-1}$$

$$\Delta S, R\Delta S^0 = -5.87 \text{ J} \times \text{mol}^{-1} \text{K}^{-1}$$

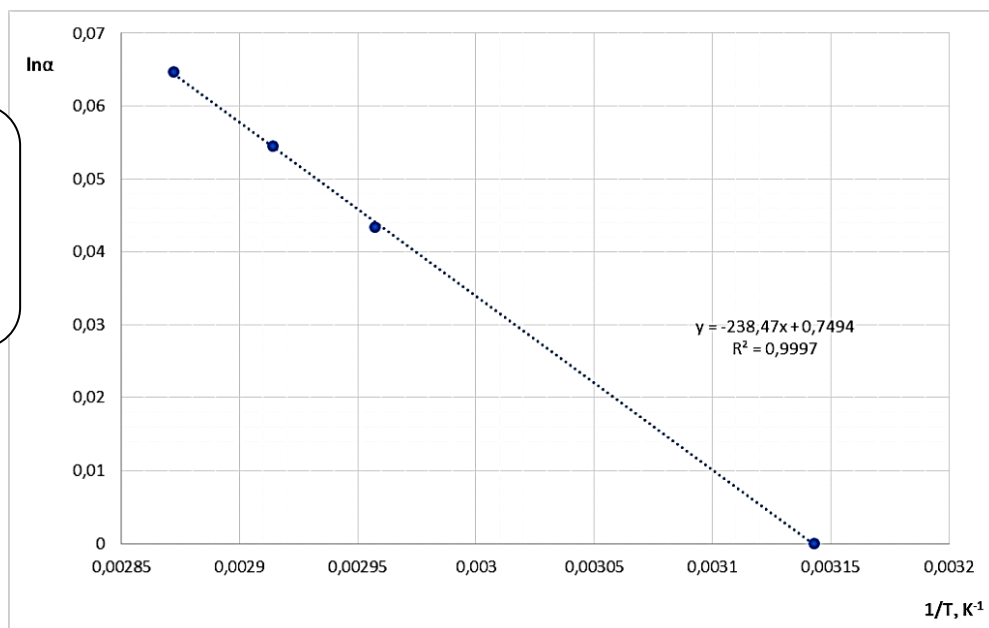
ანალოგიურად ვიქცევით ელუირების რიგის ცვლილების შემდეგაც:



Fenoprofen
Chiralpak IG
HEX/IPA 97/3 + 0.1% FA
2ml/min
65-75°C

გრაფიკი 4

Fenoprofen
Chiralpak IG
HEX/IPA 97/3 + 0.1% FA
2ml/min
45°C, 65-75°C



გრაფიკი 5

მიუხედავად იმისა, რომ იზოენანტიოსელექტიური წერტილი ერთი უნდა იყოს, ხშირად ექსპერიმენტების შედეგების მიხედვით აგებული გრაფიკების საფუძველზე სრულ თანხვედრას ვერ ვიღებთ. ელუირების რიგის ცვლილების შემდეგ ენთალპიისა და ენტროპიის ცვლილებები იქნება:

$$\Delta S, R\Delta H^0 = 1982.17 \text{ J} \times \text{mol}^{-1}$$

$$\Delta S, R\Delta S^0 = 6.23 \text{ J} \times \text{mol}^{-1}\text{K}^{-1}$$

იმისათვის რომ მოხდეს ენანტიომერების დაყოფა თავისუფალი ენერგიების სხვაობა უარყოფით სიდიდეს უნდა წარმოადგენდეს. ΔG - ს უარყოფითი მნიშვნელობა კი მიიღწევა ენთალპიის შემცირებით და/ან ენტროპიის გაზრდით. მოცემულ ანალიზში, თავდაპირველად ენთალპიური წევრი ხელს უწყობს დაყოფას, ხოლო ენტროპიული, პირიქით, უარყოფითად მოქმედებს მასზე, ანუ პროცესს აქვს ენთალპიური კონტროლი. რიგის ცვლილების შემდეგ კი ენტროპიული წევრის მაღალი მნიშვნელობა განაპირობებს $\Delta S, R\Delta G^0$ -ის უარყოფით მნიშვნელობას და პროცესსაც უკვე ენტროპიული კონტროლი აქვს.

T, K	$\Delta_{S,R}\Delta G^0 J \times mol^{-1}$
278.15	-206.42
283.15	-177.07
288.15	-147.72
293.15	-118.37
298.15	-89.02
303.15	-59.67
308.15	-30.32
313.15	-0.97
318.15	0.88
323.15	-30.26
328.15	-61.40
333.15	-92.53
338.15	-123.67
343.15	-154.81
348.15	-185.95

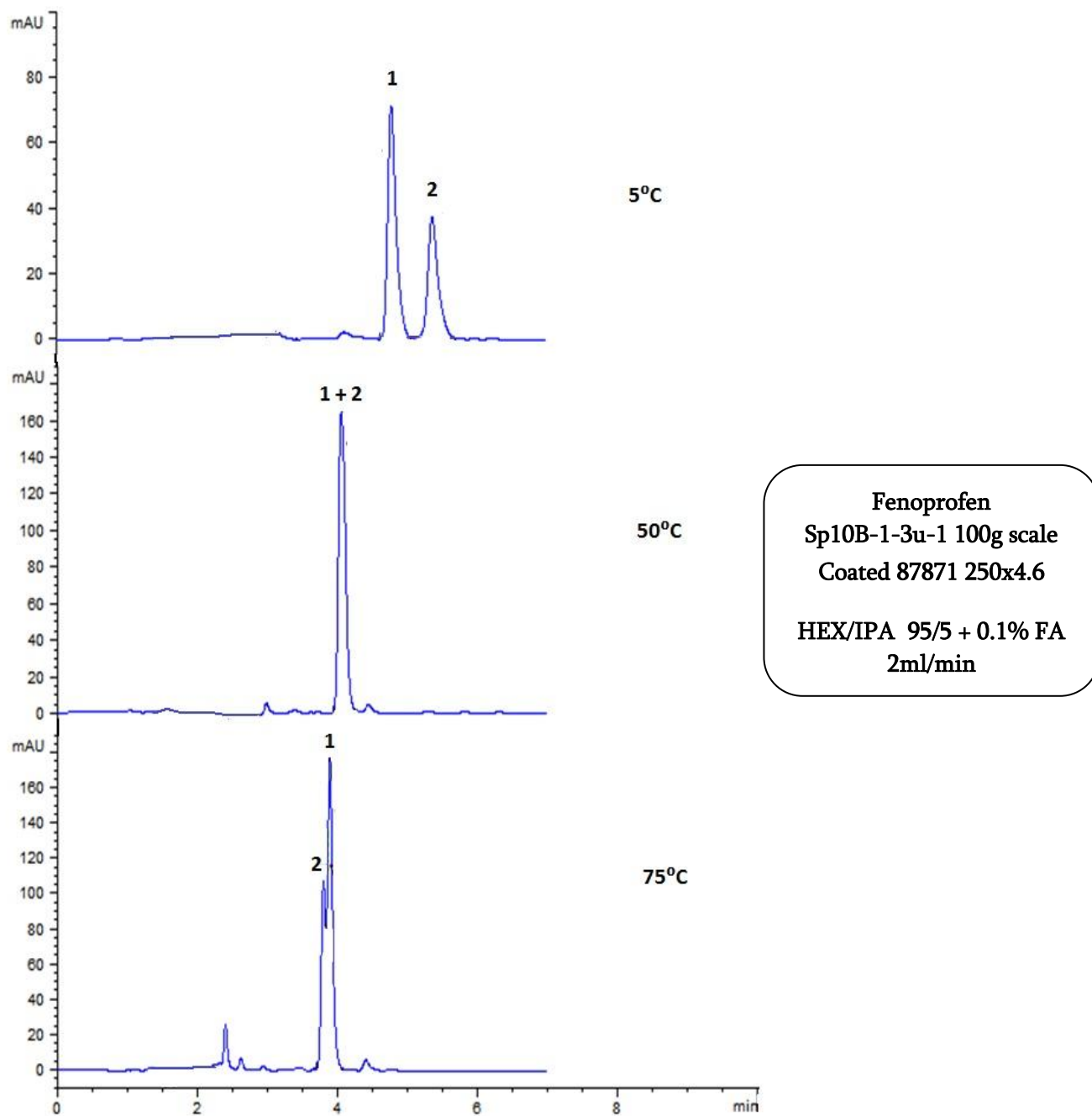
გამოთვლილი
გრაფიკის მიხედვით
სადაც დატანილი
იყო 5-20°C, 40°C

გამოთვლილი
გრაფიკის მიხედვით
სადაც დატანილი
იყო 45°C, 65-75°C

ცხრილი 1

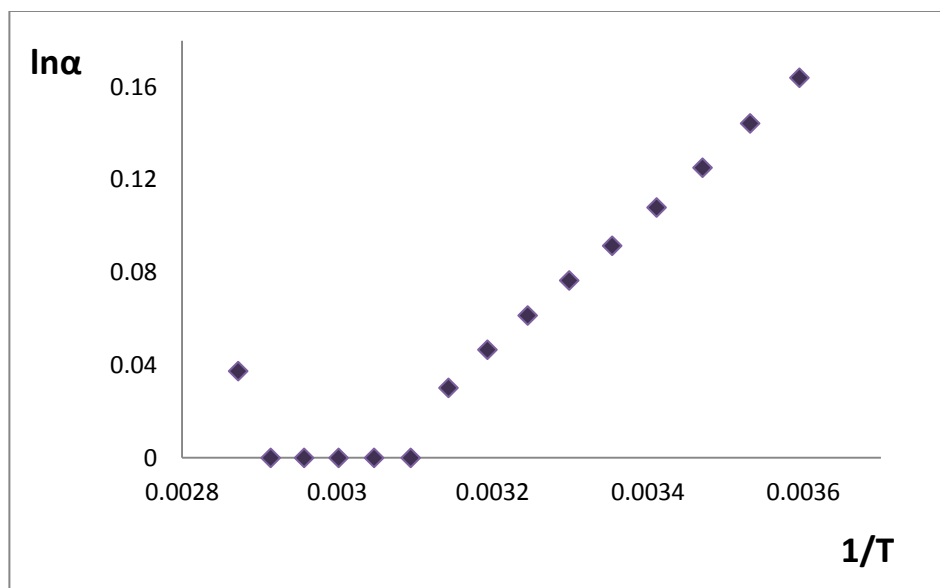
ანალოგიურად დავითვალეთ ანალიზის შედეგები ორივე სვეტზე, და გამხსნელთა ყველა შედგენილობასა და თანაფარდობაზე, სადაც დაყოფა მოხდა.

განვიხილოთ დაფენილ სვეტზე რიგის შებრუნების შემთხვევა მოძრავ ფაზად HEX/IPA 95/5 + 0.1% FA გამოყენებისას. თერმოდინამიკური პარამეტრების დათვლა მოვახდინოთ ზემოთ აღწერილი შემთხვევის მსგავსად (ნახ. 9).



ნახ. 9

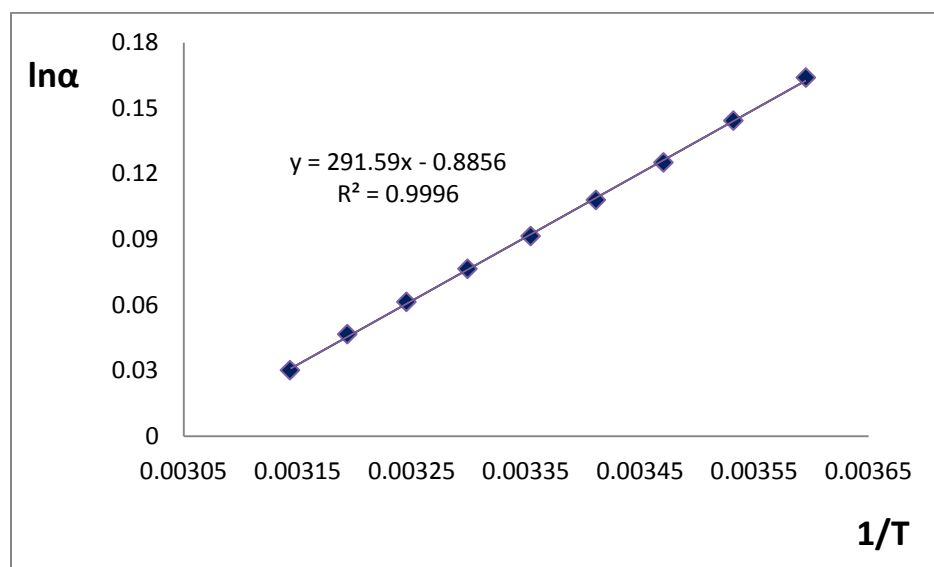
თავაპირველად ავაგოთ დაყოფის ფაქტორის ლოგარითმის დამოკიდებულების გრაფიკი აბსოლუტური ტემპერატურის შებრუნებულ სიდიდესთან;



Fenopropfen
 Sp10B-1-3u-1 100g scale
 Coated 87871 250x4.6
 HEX/IPA 95/5 + 0.1% FA
 2ml/min
 5-75°C

გრაფიკი 6

Fenopropfen
 Sp10B-1-3u-1 100g scale
 Coated 87871 250x4.6
 HEX/IPA 95/5 + 0.1% FA
 2ml/min
 5-45°C



გრაფიკი 7

$$y = 291.59x - 0.8856$$

$$R = 8.3144598 \frac{j}{mol \times k}$$

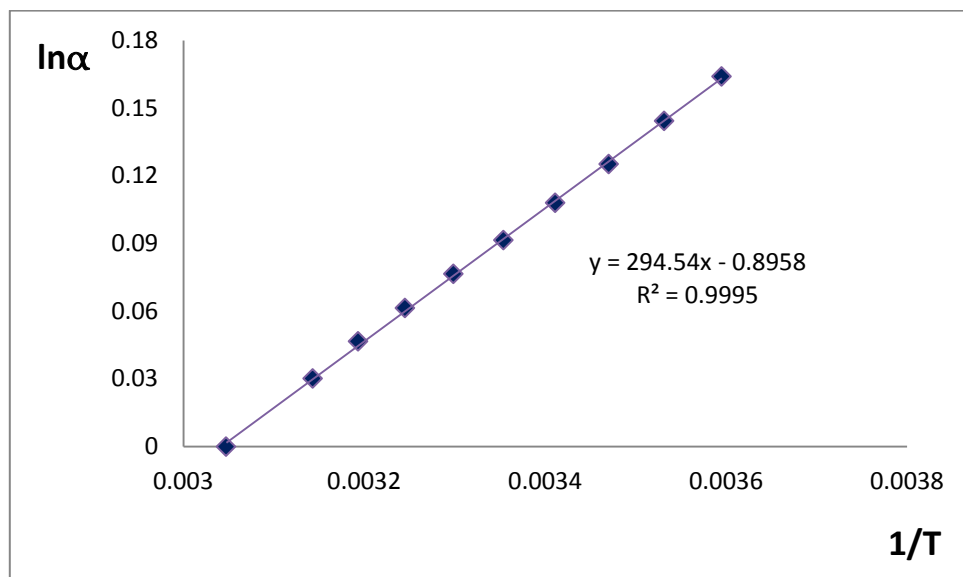
$$\Delta_{S,R}\Delta H^0 = -(291.59 \times 8.3144598 \approx -2424,41 j \times mol^{-1})$$

$$\Delta_{S,R}\Delta S^0 = -(0.8856 \times 8.3144598 \approx -7,36 j \times mol^{-1}k^{-1})$$

$$T_{iso} = \frac{-2424,41}{-7,36} \approx 329.40 \text{ K}$$

$$t_{iso} = T_{iso} - 273.15 = 329.40 - 273.15 = 56,25 \text{ }^{\circ}\text{C}$$

Fenoprofen
Sp10B-1-3u-1 100g scale
Coated 87871 250x4.6
HEX/IPA 95/5 + 0.1% FA
2ml/min
5-45°C, 55 °C



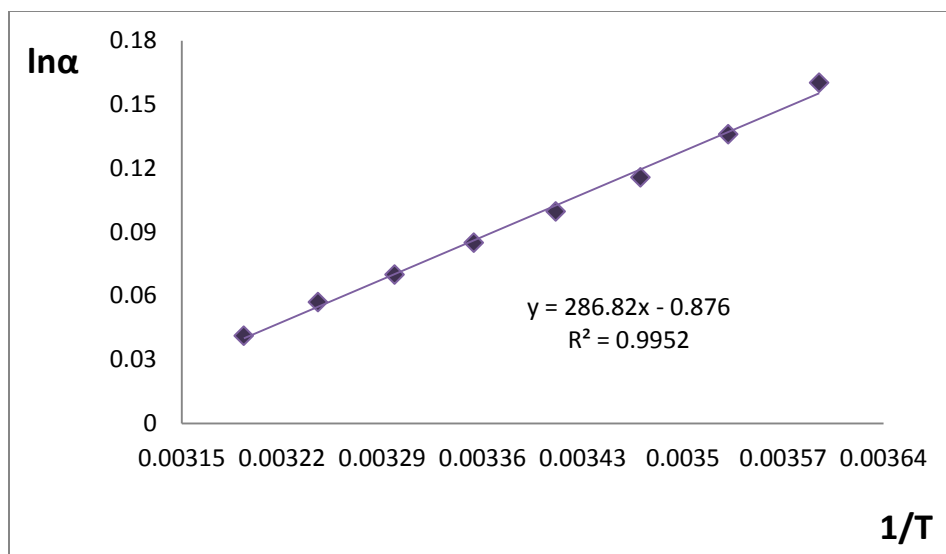
გრაფიკი 8

$$\Delta_{S,R}\Delta H^0 = - (294.54 \times 8.3144598 \approx - 2448,94 \text{ J} \times \text{mol}^{-1})$$

$$\Delta_{S,R}\Delta S^0 = - (0.8958 \times 8.3144598 \approx -7,45 \text{ J} \times \text{mol}^{-1}\text{K}^{-1})$$

ანალოგიურად ვიქცევით ელუირების რიგის ცვლილების შემდეგაც:

Fenoprofen
Sp10B-1-3u-1 100g scale
Coated 87871 250x4.6
HEX/IPA 95/5 + 0.1% FA
2ml/min
40-5°C,



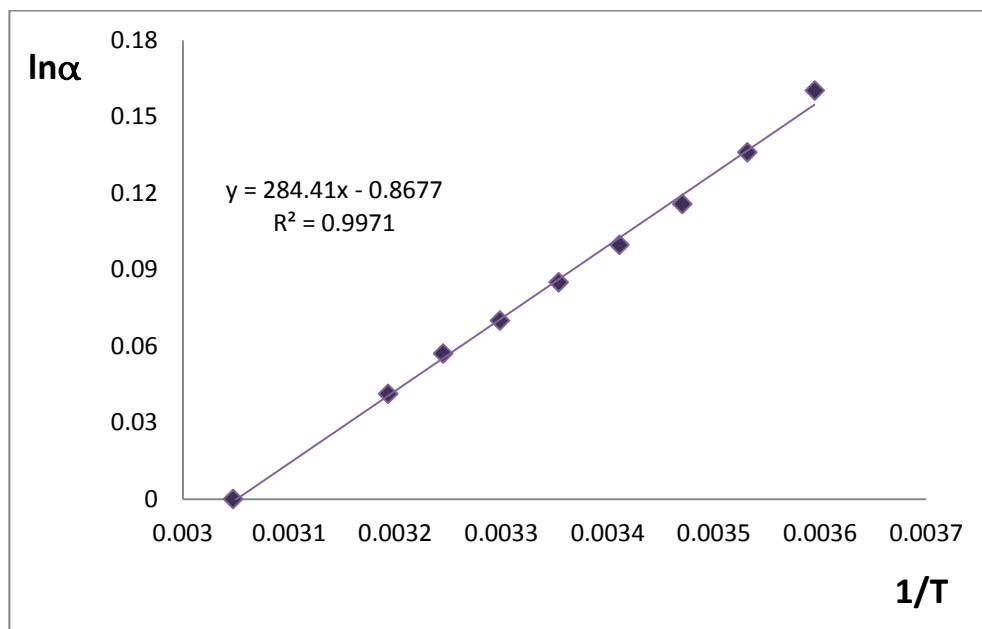
გრაფიკი 9

$$\Delta_{S,R}\Delta H^0 = - (286.82 \times 8.3144598 \approx -2384,75 \text{ j} \times \text{mol}^{-1})$$

$$\Delta_{S,R}\Delta S^0 = - (0.876 \times 8.3144598 \approx -7,28 \text{ j} \times \text{mol}^{-1}\text{K}^{-1})$$

$$T_{iso} = \frac{-2384,75}{-7,28} \approx 327.58 \text{ K}$$

$$t_{iso} = T_{iso} - 273.15 = 327.58 - 273.15 = 54,4^\circ\text{C}$$

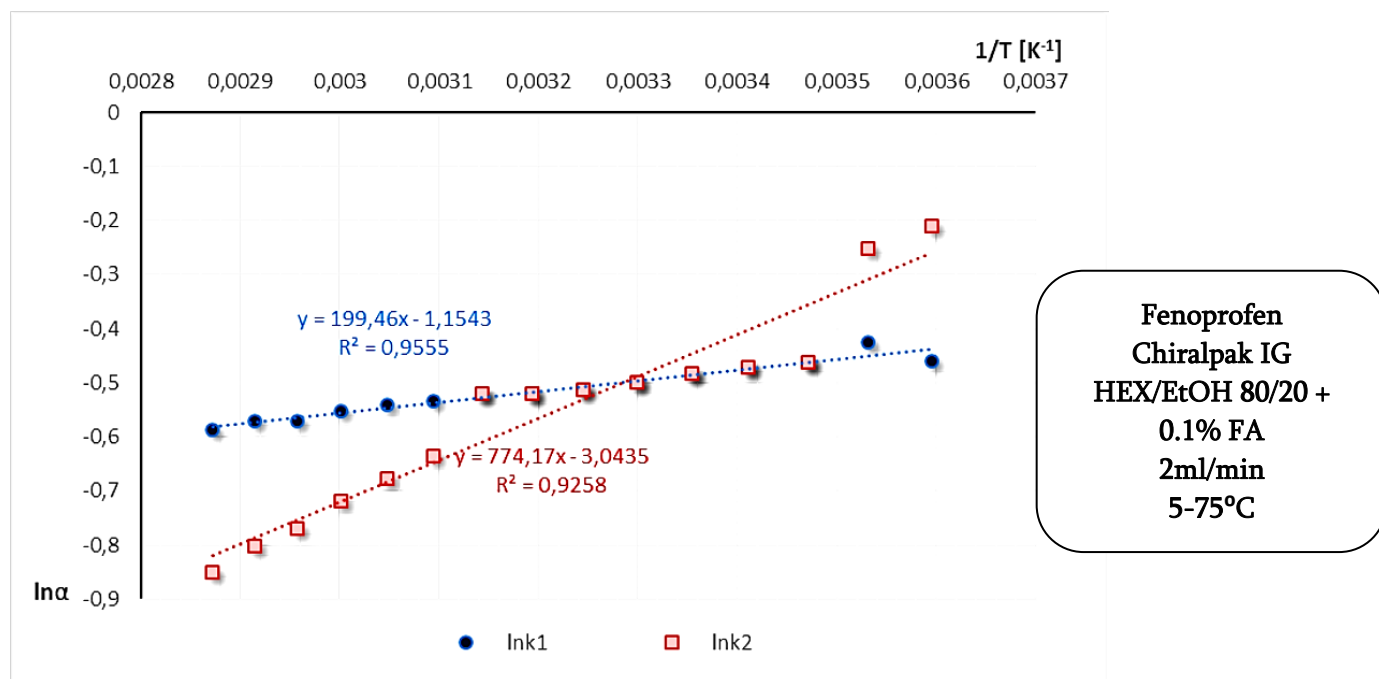


გრაფიკი 10

Fenoprofen
Sp10B-1-3u-1 100g scale
Coated 87871 250x4.6
HEX/IPA 95/5 + 0.1% FA
2ml/min
55, 40-5°C,

ამ შემთხვევაში იზოენანტიოსელექტიური წერტილი თითქმის თანხვედრია ელუირების რიგის ცვლილებამდე და ცვლილების შემდეგ. აქაც როგორც წინა შემთხვევაში დაყოფა თავდაპირველად ენთალპიურად, რიგის ცვლილების შემდეგ კი ენტროპიულად არის მართული.

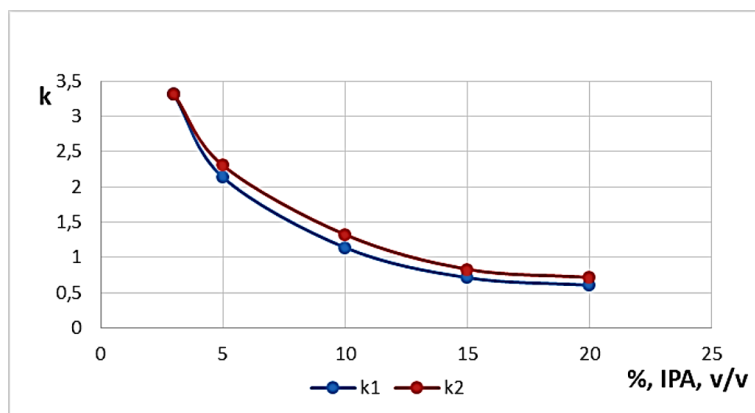
თუკი ავაგებთ შეკავების ფაქტორის ნატურალური ლოგარითმის დამოკიდებულების გრაფიკს აბსოლუტური ტემპერატურის შებრუნებულ სიდიდესთან დავინახავთ, რომ ტემპერატურის ზრდასთან ერთად, ჩვენი საანალიზო ნივთიერების შემთხვევაში შეკავების დროები მცირდება, ამასთან ერთ-ერთი ენანტიომერის შეკავების დრო უფრო მკვეთრად იცვლება და შეიძლება დაასწროს კიდევ მეორე ენანტიომერს სვეტის დატოვება და შეიცვალოს ელუირების რიგი. გრაფიკის მიხედვით თითოეული ენანტიომერის შეკავებაზე შეიძლება დაკვირვება (გრაფიკი 11).



გრაფიკი 11

როგორც გრაფიკში ჩანს, დაბალ ტემპერატურაზე k_2 -ის მნიშვნელობა აღემატება k_1 -ის მნიშვნელობას, ანუ მეორე ენანტიომერი უფრო დიდხანს კავდება. შემდეგ მე - 7 წერტილში ჩანს პიკების ურთიერთდამთხვევა. ამ წერტილების სიმრავლე პიკის გაფართოებით არის განპირობებული.

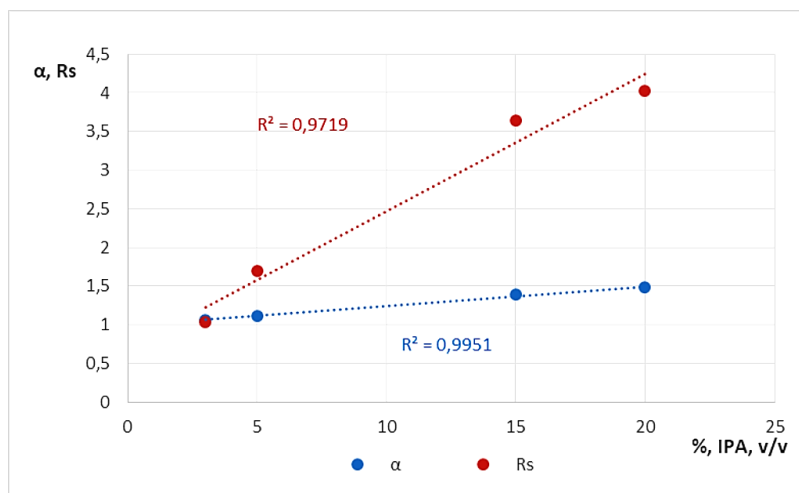
შეკავების დროები იზრდება ორივე გამხსნელთა თანაფარდობის შემთხვევაში და ყველა სვეტზე გამხსნელთა ნარევი პოლარული კომპონენტის წილის შემცირებასთან ერთად. შეიძლება შეკავების ფაქტორის დამოკიდებულების გრაფიკის აგება იზოპროპანოლის მოცულობით წილზე გამხსნელში (გრაფიკი 12).



**Fenoprofen,
Chiralpak IG,
25°C**

გრაფიკი 12

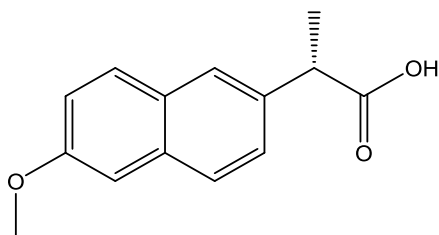
სელექტივობა და გარჩევითობა ზოგჯერ წრფივ დამოკიდებულებაშია იზოპროპანოლის წილთან მოძრავ ფაზაში, ფენოპროფენის შემთხვევაში α -სთან, R_s -თან ან ორივესთან ორივე სვეტზე მსგავს კანონზომიერებას ვხედავთ. თუმცა სელექტივობაზე და გარჩევითობაზე მსჯელობა მოძრავ ფაზად HEX/EtOH/FA-ს გამოყენების შემთხვევაში გართულებულია, რადგან როგორც უკვე აღვნიშნეთ ფენოპროფენი არ დაიყო ამ მოძრავ ფაზაში გარდა ერთი შემთხვევისა, როცა მოძრავი ფაზა იყო 80/20/0.1%-ის თანაფარდობით.



**Fenoprofen
Sp108-1-3u-1 100g
scale Coated 87871
250x4.6
20°C**

გრაფიკი 13

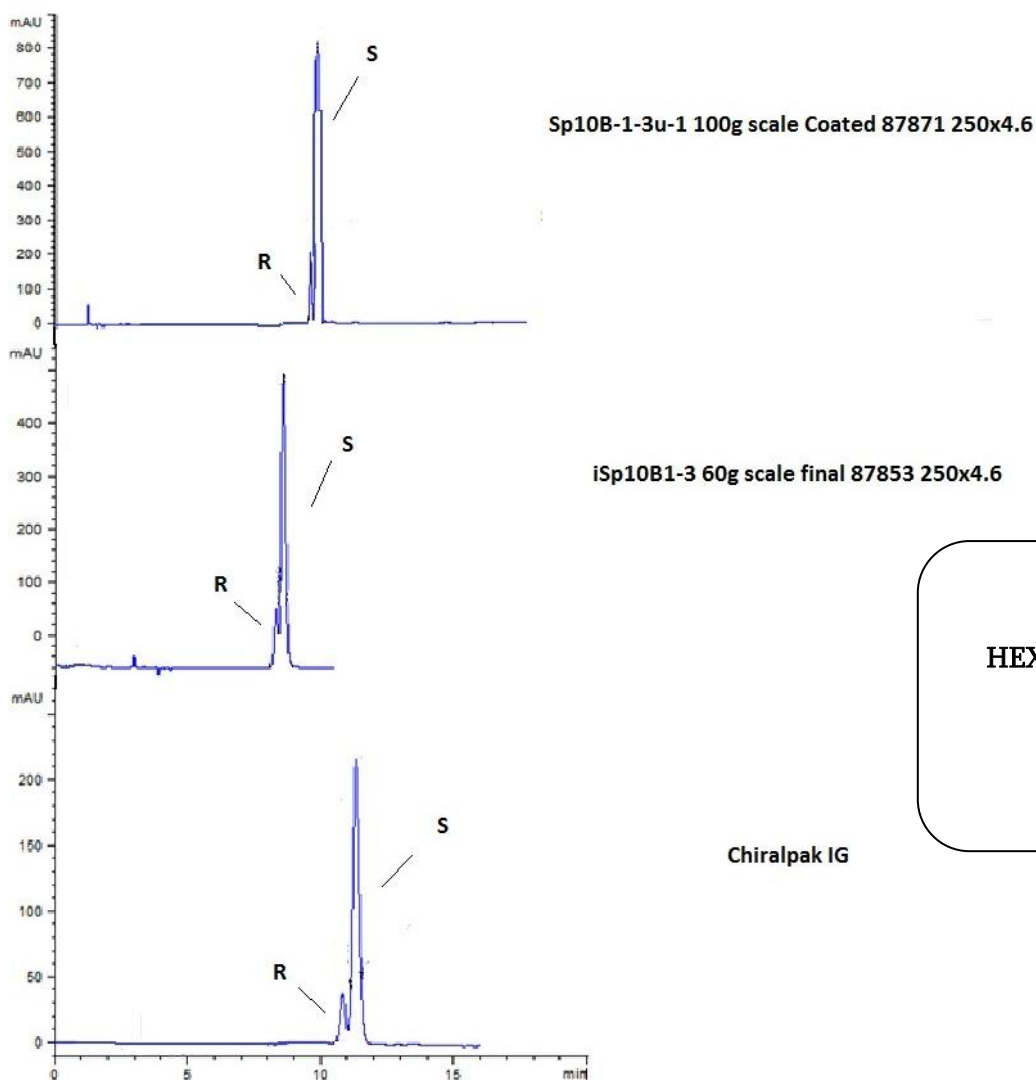
4.3.2 ნაპროქსენი



HEX/IPA/FA 70/30/0.1 1ml/mi		HEX/IPA/FA 90/10/0.1 1ml/min			HEX/IPA/FA 95/5/0.1 1ml/min		HEX/IPA/FA 98/2/0.1 1ml/min	
Sp108-1-3u-1 100g scale Coated 87871 250x4.6	Chiralpak IG	Sp108-1-3u-1 100g scale Coated 87871 250x4.6	iSp1081-3 60g scale final 87853 250x4.6	Chiralpak IG	Sp108-1-3u-1 100g scal250x4.6e Coated 87871	iSp1081-3 60g scale final 87853 250x4.6	Sp108-1-3u-1 100g scale Coated 87871 250x4.6	iSp1081-3 60g scale final 87853 250x4.6
S	PS	S	PS	PS	NS	PS	S	S

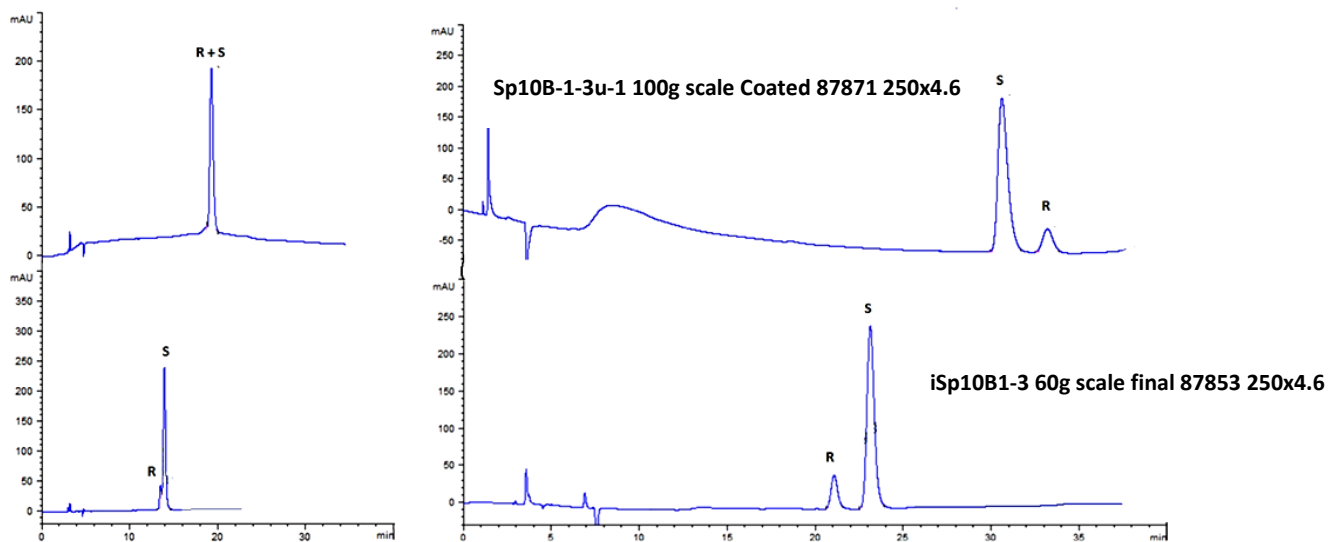
ცხრილი 2

სკრინინგი ჩატარდა ჰექსანისა და იზოპროპანოლის სხვადასხვა თანაფარდობების პირობებში. სკრინინგის დროს ნაპროქსენის ნიმუში მეტად საინტერესო აღმოჩნდა დაყოფის თვალსაზრისით. (ცხრილი 2). კერძოდ, როგორც ექსპერიმენტული მონაცემებიდან ჩანს, ნაპროქსენის ნიმუში არ დაიყო მხოლოდ დაფენილ სვეტზე, როდესაც პოლარული კომპონენტის წილი მოძრავ ფაზაში იყო 5%. ხოლო დანარჩენ შემთხვევაში ნაპროქსენის ნიმუში ნაწილობრივ ან მთლიანად დაიყო.



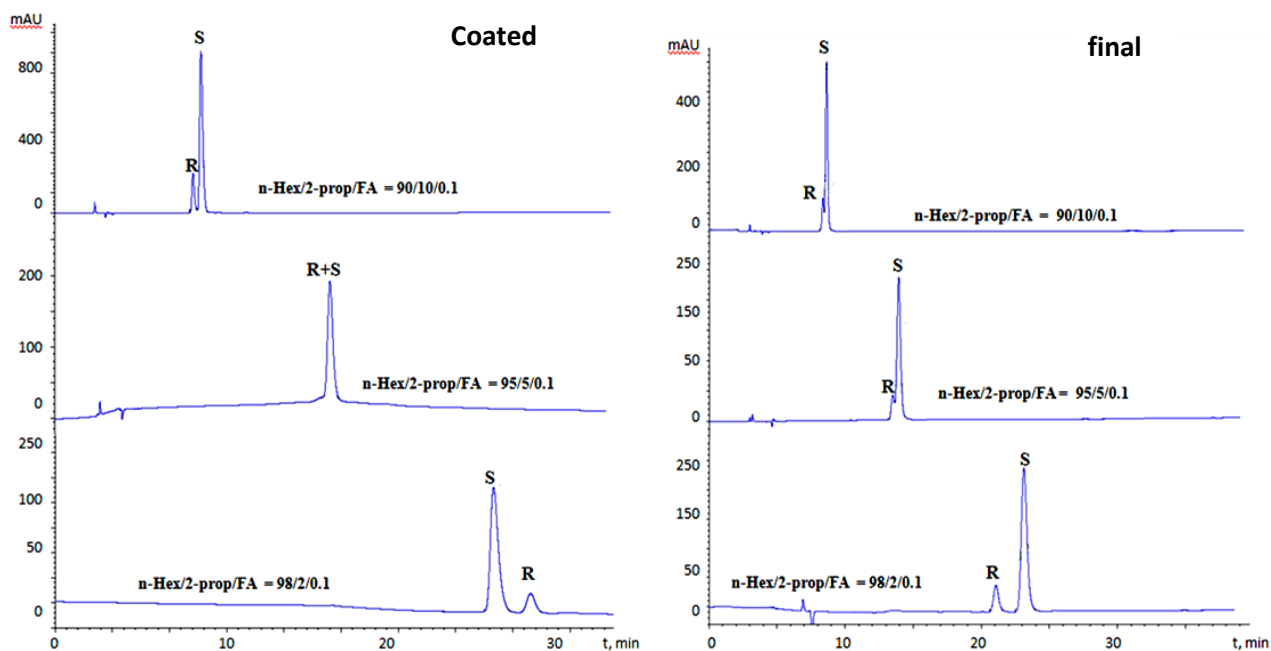
ნახ. 10

ჰექსანი/იზოპროპანოლის 98/2 + 0.1% ჰიანჭველამჟავა მოძრავი ფაზის გამოყენებისას დაფენილ სვეტს პირველი ტოვებდა უფრო მაღალი კონცენტრაციის S ენანტიომერი, ხოლო იმობილიზებული სვეტის შემთხვევაში ადგილი აქვს რიგის ცვლილებას და სვეტს პირველი ტოვებს R ენანტიომერი. იზოპროპანოლის წილის გაზრდისას კი დაფენილ სვეტზე ადგილი აქვს კოელუირებას (ნახ. 11).



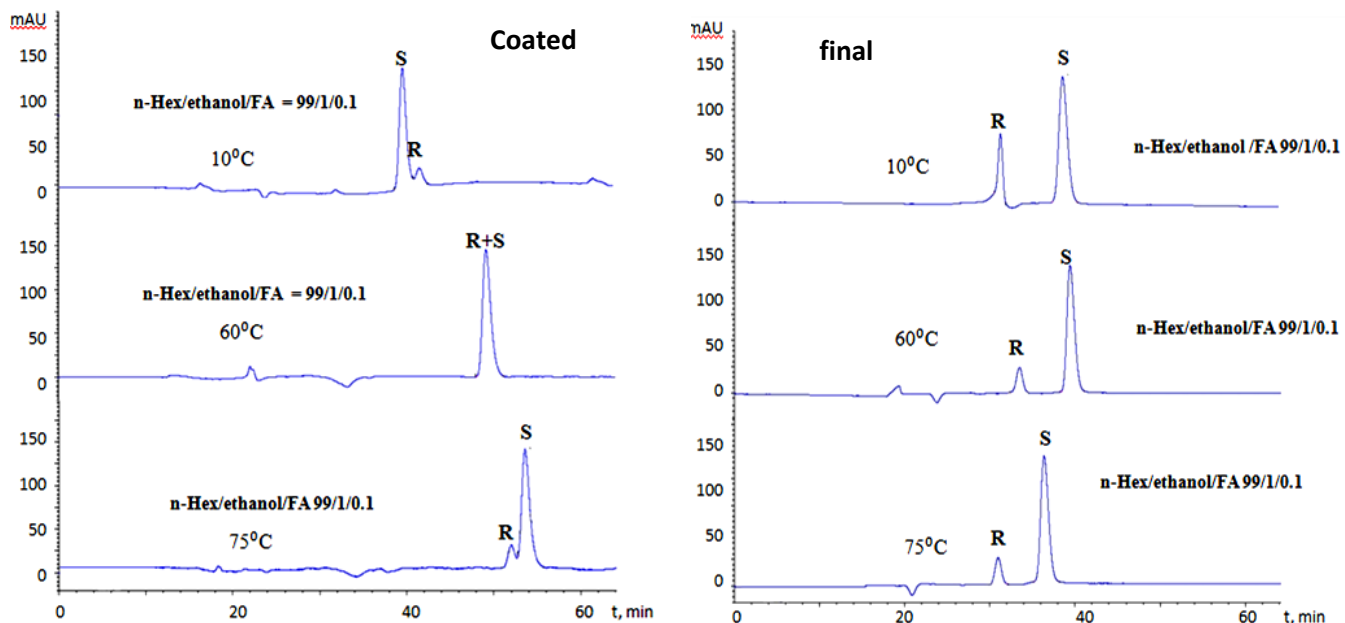
ნახ. 11

მოდრავი ფაზის შედგენილობის თვალსაზრისით საინტერესოა დაფენილი და იმობილიზებული სვეტების შედარება. მოძრავ ფაზაში პოლარული კომპონენტის წილის შემცირებასთან ერთად ორივე შემთხვევაში იზრდება ენანტიომერების გამოსვლის დრო ამასთან ერთად დაფენილი სვეტის შემთხვევაში იცვლება ენანტიომერების გამოსვლის რიგიც, ხოლო იმობილიზებულ სვეტზე რიგის ცვლილებას ადგილი არ აქვს, ამ შემთხვევაში იზრდება გარჩევითობა. (ნახ. 12).



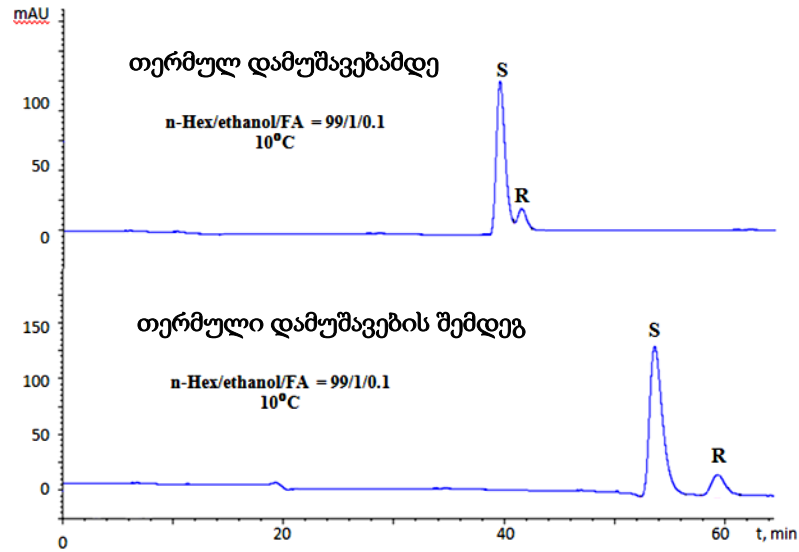
ნახ. 12

ტემპერატურის გავლენა ენანტიომერების დაყოფაზე კარგად ჩანს ნაპროქსენის მაგალითზე. ნაპროქსენის ენანტიომერები უკეთესად დაიყო სვეტზე, სადაც ქირალური სელექტორი კოვალენტურად არის იმობილიზებული. ენანტიომერების შეკავების დრო გაიზარდა ტემპერატურის მატებასთან ერთად დაფენილი სვეტის შემთხვევაში, ხოლო იმობილიზებული სვეტის შემთხვევაში თითქმის უცვლელი დარჩა. (ნახ. 13).



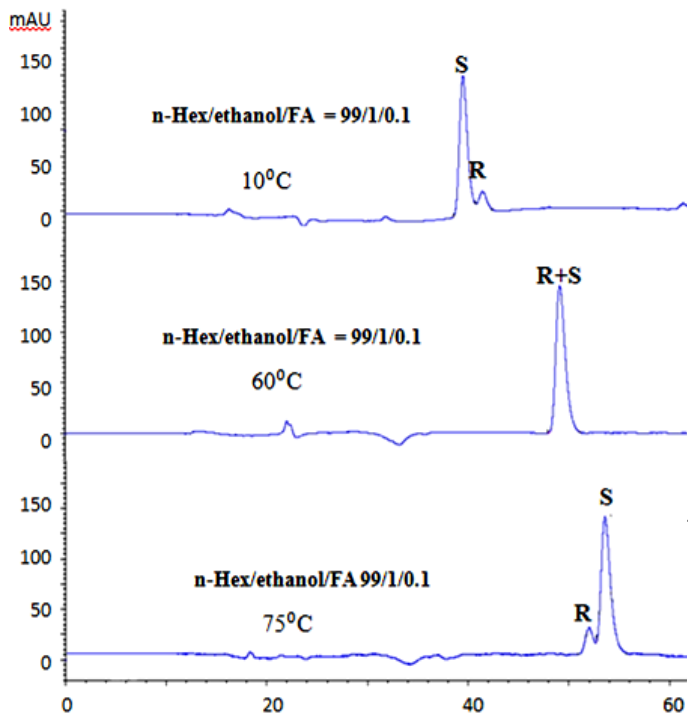
ნახ. 13

ყველაზე მკაფიო განსხვავება დაფენილ და იმობილიზებულ სვეტებს შორის დაფიქსირდა ტემპერატურის გავლენით. მონაცემები ცხადყოფს რომ ახალ იმობილიზებულ სვეტზე დაყოფა ენტროპიულად არის მართული. რაც შეეხება დაფენილ სვეტს აქ ენთალპია ხელს უწყობს ენანტიომერების დაყოფას დაბალ ტემპერატურაზე, ხოლო მაღალ ტემპერატურაზე ენტროპია. (ნახ. 13) აღსანიშნავია ისიც, რომ დაფენილი სვეტი განიცდის გარკვეულ შეუქცევად ცვლილებას ტემპერატურის ზეგავლენით, ამის მანიშნებელია ის ფაქტი რომ ნაპროქსენის ენანტიომერები უკეთესად იყოფოდა სვეტის თერმული დამუშავების შემდეგ (გაიზარდა გარჩევითობის პარამეტრი და მასთან ერთად შეკავების დრო) 10°C ტემპერატურაზე, ვიდრე ეს მოხდა სვეტის თერმულ დამუშავებამდე (ნახ. 14).

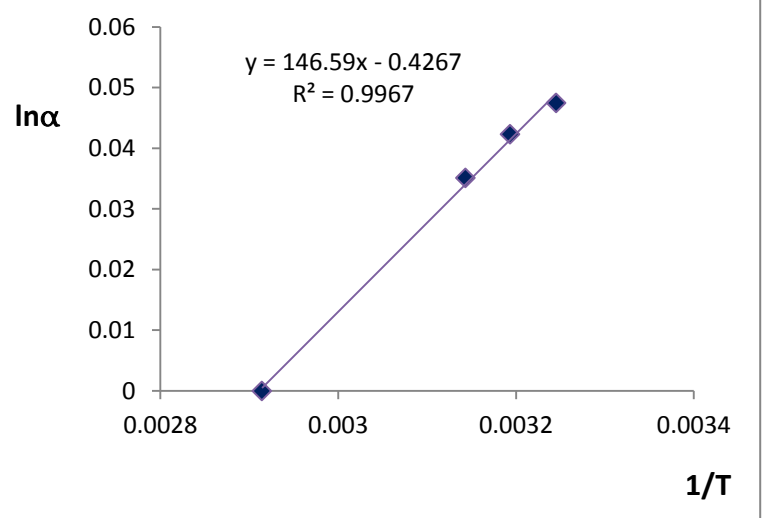


ნახ. 14

ფენოპროფენის მაგალითის მსგავსად დავითვალოთ ამ შემთხვევაშიც თერმოდინამიკური პარამეტრები და ვიპოვოთ იზოენანტიოსელექტიური ტემპერატურა. (ნახ. 15) (გრაფიკი 14)



ნახ. 15



გრაფიკი 14

Naproxen

Sp10B-1-3u-1 100g scale
Coated 87871 250x4.6

HEX/ETOH 99/1 + 0.1% FA
2ml/min
35-45,70°C

$$y = 146.59x - 0.4267$$

$$R = 8.3144598 \frac{j}{mol \times k}$$

$$\Delta_{S,R}\Delta H^0 = - (146.59 \times 8.3144598 \approx -1221.39 j \times mol^{-1}$$

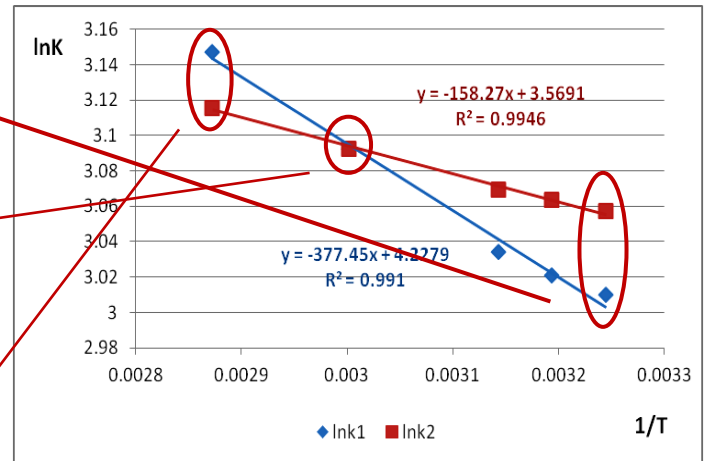
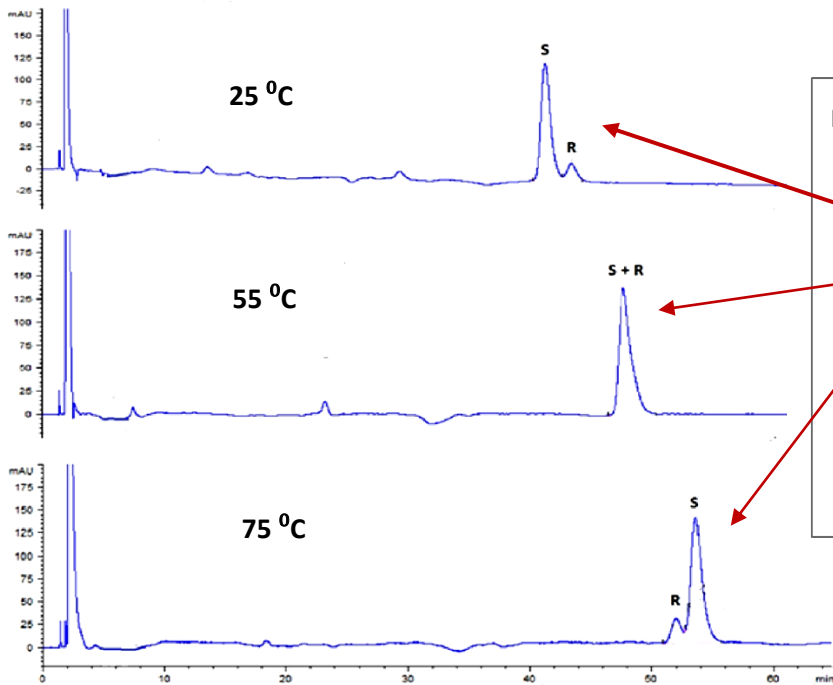
$$\Delta_{S,R}\Delta S^0 = - (0.4267 \times 8.3144598 \approx -3.55 j \times mol^{-1}k^{-1}$$

$$T_{iso} = \frac{-1221.39}{-3.55} \approx 344 K$$

$$t_{iso} = T_{iso} - 273.15 = 344 - 273.15 = 68.9 ^\circ C$$

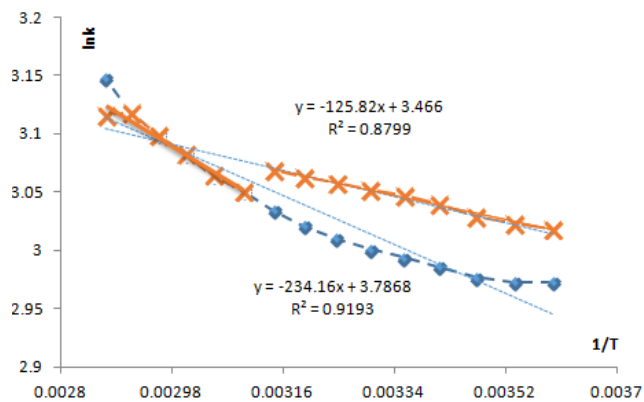
$$T_{iso} = 68.9$$

შეკავების ფაქტორის ნატურალური ლოგარითმის დამოკიდებულების გრაფიკი აბსოლუტური ტემპერატურის შეზღუდვებულ სიდიდესთან შემდეგია (ნახ.16) (გრაფიკი 15, 16).

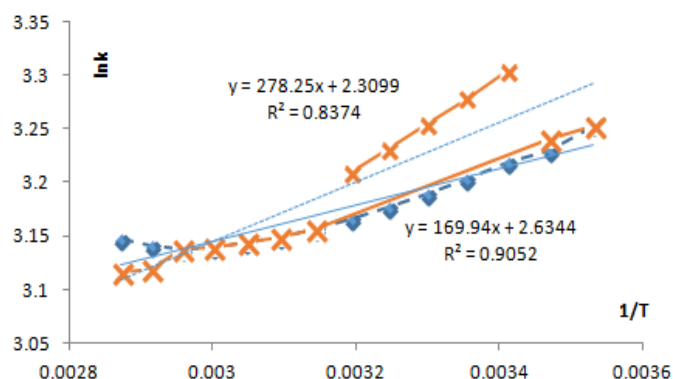


გრაფიკი 15

ნახ. 16



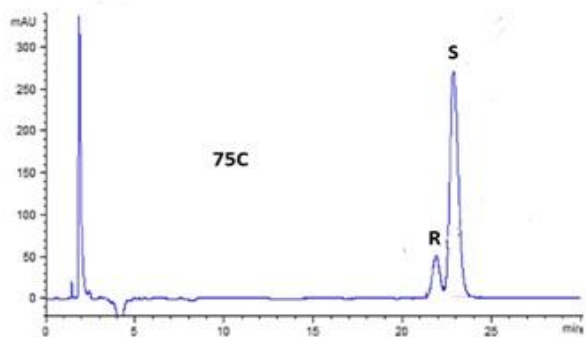
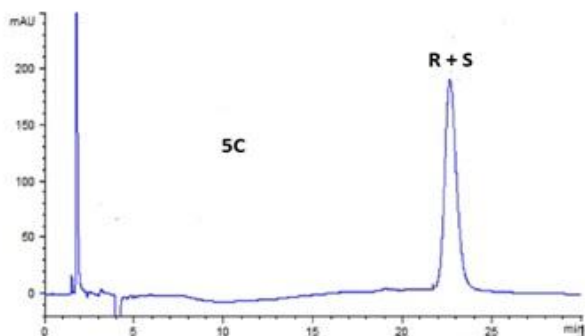
5-75 °C



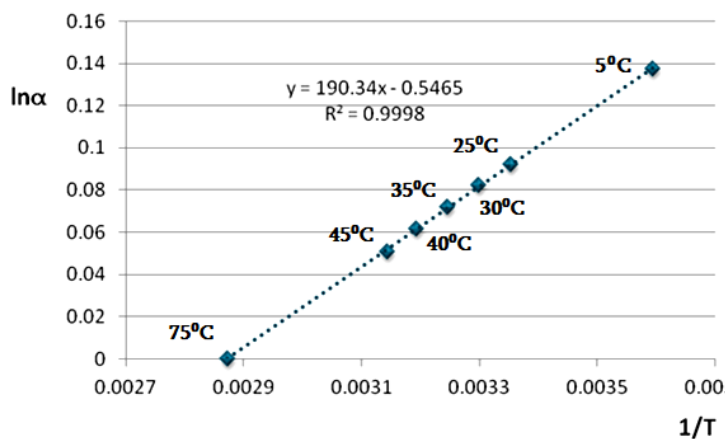
75-5 °C

გრაფიკი 16

დაფენილლ სვეტზე მოძრავ ფაზად HEX/IPA + FA 98/2 + 0.1 გამოყენებისას დაყოფის ფაქტორის ნატურალური ლოგარითმის დამოკიდებულება აბსოლუტური ტემპერატურის შებრუნებულ სიდიდეზე შემდეგია (ნახ 17) (გრაფიკი 17).



ნახ. 17



გრაფიკი 17

$$\Delta_{S,R}\Delta H^0 = - (190.34 \times 8.3144598) = -1582.17 \text{ J x mol}^{-1}$$

$$\Delta_{S,R}\Delta S^0 = - (0.5465 \times 8.3144598) = - 4.5438 \text{ J x mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$$

$$\Delta_{S,R}\Delta G^0 = - 91.12203 \text{ J x mol}^{-1}$$

$$T_{iso} = 348.89 \text{ }^{\circ}\text{K} \quad t = 75.1391 \text{ }^{\circ}\text{C}$$

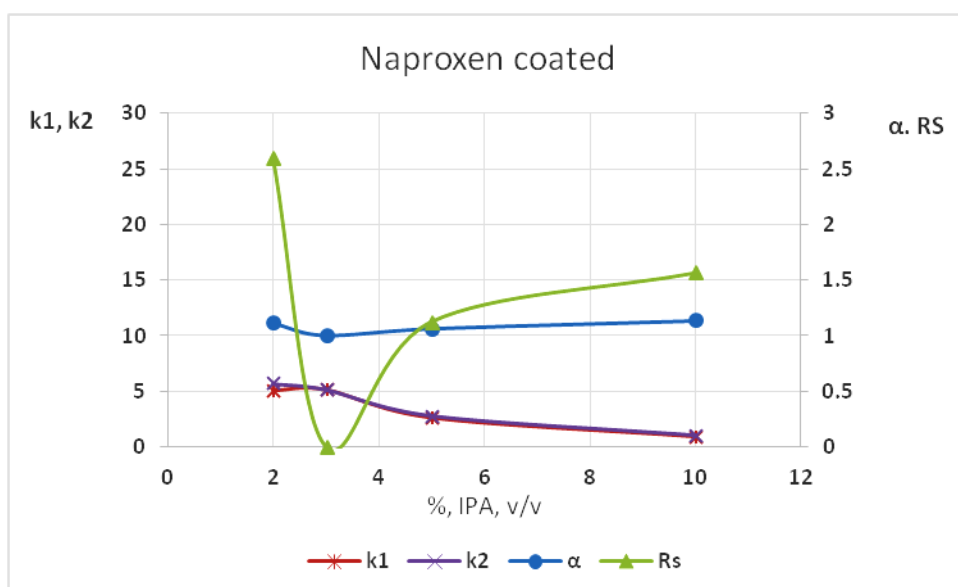
ვინაიდან დაყოფის ენთალპიისა და ენტროპიის მნიშვნელობები უარყოფითია ამ შემთხვევაშიც ადგილი აქ ენთალპიურ კონტროლს.

T, K	t °C	$\Delta_{s,R}\Delta G^0 \text{ J x mol}^{-1}$				
		iSp1081-3 60g scale final 87853 250x4.6		Sp108-1-3u-1 100g scale Coated 87871 250x4.6		
		HEX /ETOH + FA	HEX-IPA +FA	HEX /ETOH + FA		HEX-IPA +FA
		98/2+0.1%	98/2+0.1%	98/2+0.1%	99/1+0.1%	98/2+0.1%
278.15	5	-573.22 (H)	56.01	-167.38 (H)	-191.25 (H)	-318.7 (H)
283.15	10	-567.71 (H)	42.16	-152.29 (H)	-179.29 (H)	-295.98 (H)
288.15	15	-562.22 (H)	28.32	-137.2 (H)	-167.34 (H)	-273.26 (H)
293.15	20	-556.71 (H)	14.47	-122.11 (H)	-155.4 (H)	-250.54 (H)
298.15	25	-551.21 (H)	0.63	-107.02 (H)	-143.44 (H)	-227.82 (H)
303.15	30	-545.7 (H)	-13.21 (S)	-91.92 (H)	-131.49 (H)	-205.10 (H)
308.15	35	-540.2 (H)	-27.06 (S)	-76.84 (H)	-119.53 (H)	-182.38 (H)
313.15	40	-534.7 (H)	-40.9 (S)	-61.74 (H)	-107.58 (H)	-159.66 (H)
318.15	45	-529.2 (H)	-54.74 (S)	-45.66 (H)	-95.63 (H)	-136.94 (H)
323.15	50	-523.69 (H)	-68.59 (S)	-31.56 (H)	-83.68 (H)	-114.22 (H)
328.15	55	-518.18 (H)	-82.43 (S)	-16.47 (H)	-71.73 (H)	-91.51 (H)
333.15	60	-512.68 (H)	-96.27 (S)	-1.38 (H)	-59.77 (H)	-68.79 (H)
338.15	65	-507.17 (H)	-110.12 (S)	13.71	-47.82 (H)	-49.07 (H)
343.15	70	-501.67 (H)	-123.96 (S)	28.8	-35.87 (H)	-23.35 (H)
348.15	75	-496.17 (H)	-137.8 (S)	43.89	-23.92 (H)	-0.62 (H)

ცხრილი 3

როგორც მე- 3 ცხრილიდან ჩანს ΔG^0 -ის მნიშვნელობები იზრდება ეთანოლის წილის შემცირებისას. ეთანოლიდან იზოპროპანოლზე გადასვლისას კი ΔG^0 -ის მნიშვნელობები მცირდება.

საინტერესოა თერმოდინამიკურ პარამეტრებზე დაკვირვება მოძრავ ფაზაში იზოპროპანოლის თანაფარდობის ცვლილების მიხედვით. შეკავების დროები იზრდება იზოპროპანოლის წილის შემცირებასთან ერთად სამივე სვეტზე, ხოლო სელექტიურობა და გარჩევითობა მცირდება, თუმცა ეს მახასიათებელი უფრო მკვეთრად არის გამოხატული Chiralpak IG-სა და ახალ იმობილიზებულ სვეტზე, ვიდრე მის დაფენილ ანალოგზე. ნაპროქსენის ნიმუშისთვის α , R_s , k_1 , k_2 -ის მოძრავ ფაზაში იზოპროპანოლის პროცენტული შემცველობაზე დამოკიდებულის გრაფიკი შემდეგნაირად გამოიყურება (გრაფიკი 18).



გრაფიკი 18

დასკვნები

1. თერმოდინამიკური პარამეტრები იცვლება ელუენტიდან ელუენტზე გადასვლისას, მაშინაც კი თუ მასში შემავალი გამხსნელები ერთი და იგივეა და შეიცვალა მხოლოდ მათი თანაფარდობა. ასევე თერმოდინამიკური პარამეტრები იცვლება სვეტიდან სვეტზე გადასვლისას, მაშინაც კი თუ ქირალური სელექტორი უცვლელია და განსხვავებულია მხოლოდ ის, სილიკაგელზე სელექტორი დაფენილია თუ კოვალენტურად ბმული.
2. არსებობს შემთხვევები, როდესაც ენთალპიის ცვლილების შემცირება და ენტროპიის ცვლილების გაზრდა ერთდროულად მიმდინარეობს და ენთალპიური წევრი ენტროპიულ წევრთან ერთად ხელს უწყობს ენანტიომერების დაყოფას.
3. თუ ენანტიომერები არ დაიყო, ეს არ ნიშნავს, რომ მათი ადსორბციის თავისუფალი ენერგიების სხვაობა ორ ენანტიომერს შორის 0-ს გაუტოლდა. მცირე განსხვავებები გიბსის თავისუფალი ენერგიის მნიშვნელობებს შორის შეიძლება არ გამოჩნდეს ქრომატოგრამაზე, პიკის გაფართოების მოვლენის გამო.
4. ნაპროქსენის ნიმუში დაიყო ყველა ფაზასა და ყველა სვეტზე გარდა ერთი შემთხვევისა - დაფენილი სვეტი, ფაზა - HEX/IPA 95/5 + 0.1 FA, ამავე ფაზაში მხოლოდ ახალ იმობილიზებულ სვეტზე არ დაიყო ფენოპროფენის ნიმუში.
5. ფენოპროფენი დაიყო ჰექსანისა და იზოპროპანოლის ყველა შესწავლილ თანაფარდობაზე, გარდა ერთი შემთხვევისა (HEX/IPA/FA 95/5/0.1 %). ჰექსანისა და ეთანოლის ფაზაში ფენოპროფენი არ დაიყო, გარდა ერთი შემთხვევისა (HEX/ETOH/FA 97/3/0.1 %).
6. გამხსნელთა შემადგენელი კომპონენტების ცვლილებასთან ერთად ფენოპროფენმა ელუირების რიგი შეიცვალა ორ სვეტზე: Chiralpak IG და დაფენილ სვეტზე. ნაპროქსენისთვის კი მხოლოდ დაფენილ სვეტზე დაფიქსირდა ელუირების რიგის ცვლილება.

7. ფენოპროფენისთვის ექსპერიმენტის მსვლელობისას ჰექსანის, იზოპროპანოლისა და ჭიანჭველამჟავას ნარევის ნებისმიერ თანაფარდობაზე სვეტს პირველი ტოვებდა მეტი კონცენტრაციის იზომერის პიკი და შემდეგ გამოდიოდა მეორე ენანტიომერი. ხოლო ნაპროქსენის შემთხვევაში სვეტს პირველი ტოვებდა S ენენტიომერი.
8. ნაპროქსენის ნიმუშისთვის ΔG -ის მნიშვნელობები იზრდება მოძრავ ფაზაში ეთანოლის წილის შემცირებისას. ეთანოლიდან იზოპროპანოლზე გადასვლისას კი ΔG^0 -ის მნიშვნელობები მცირდება.

გამოყენებული ლიტერატურა

- [1] ე. კაცაძე. „ზოგადი სტერეოქიმიის სალექციო კურსი“. თბილისი, 2017.
- [2] რ. კუბლაშვილი, ვ. უგრეხელიძე „ისტორიული მიმოხილვა“ სტერეოქიმიის საფუძვლები. თბილისი: თბილისის უნივერსიტეტის გამომცემლობა, 2013.
- [3] ბ. ჭანკვეტაძე. „ნარევთა დაყოფის ინსტრუმენტული მეთოდები, სალექციო კურსი“. თბილისი, 2015.
- [4] მ. რუხაძე. „ნარევთა დაყოფის ინსტრუმენტული მეთოდები, სალექციო კურსი“. თბილისი, 2015.
- [5] გ. ჯიბუტი. „რადენობრივი ანალიზი სითხურ ქრომატოგრაფიაში“ ფიზიკური ქიმია 4, ლაბორატორიულის კურსი. თბილისი, 2017.
- [6] ბ. ჭანკვეტაძე, გ. ბეზარაშვილი. ფიზიკური ქიმია 1, ლექციების კურსი. თბილისი, 2011.
- [7] ვ. კოკოჩაშვილი. ფიზიკური ქიმია II, ლექციების კურსი. თბილისის უნივერსიტეტის გამომცემლობა, თბილისი.
- [8] გ. ჯიბუტი. დისერტაცია „ქირალური ნივთიერებების დაყოფის ოპტიმიზაცია მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში პოლისაქარიდული ქირალური სტაციონარული ფაზების გამოყენებით“. თბილისი, 2014.
- [9] P. Atkins, J. de Paula, Physical Chemistry, Oxford: University Press , 2006
- [10] Ф. Даниэльс, Р. Олберти, Физическая Химия / Пер. с Англ., Москва: Мир, 1978.
- [11] А. Мюнстер, Химическая Термодинамика / Пер. с Немецкого, Москва: Мир, 1971
- [12] Е. Ерёмин, Основы Химической Термодинамики, Москва: Высшая Школа, 1978.
- [13] Я. Герасимов, Курс Физической Химии, Москва: Химия, 1969.
- [14] K. Fulde, A. W. Frahm, J Chromatography A, vol. 858, pp. 33-43, 1991.
- [15] T. Fornstedt, P. Sajonz, G. Guiochon, J. Am. Chem. Soc., vol. 119, p. 1254, 1997.
- [16] J. Yang, D.S. Hage, J. Chromatogr., vol. 725, p. 273, 1996.
- [17] B. Koppenhoefer, E. Bayer, Chromatographia, vol. 19, p. 123, 1984.

